FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

CHARLES FLANDIN
Ancien interne des Hôpitaux

Travail des Services et Laboratoires
du Professeur CHAUFFARD à l'Hôpital Cochin et à la Clinique
de l'Hôpital Saint-Antoine.

PATHOGÉNIE
DE LA
LITHIASE BILIAIRE

Président : M. CHAUFFARD

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1912

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	CHAUFFARD GILBERT DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	N...
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

BALTHAZARD	DESGREZ	LENORMANT	PROUST
BERNARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GOUGEROT	LERI	RETTERER
BRINDEAU	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BROCA (A.)	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LECENE	OMBREDANNE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

Deux cas de perforation intestinale dans la fièvre typhoïde (avec M. Faisans). *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.* 18 déc. 1908, p. 900.

Inégalité de développement des deux moitiés du corps, nœvi vasculaires multiples ; dilatations veineuses ; livedo ; (présentation de malade), (avec MM. Danlos et Apert). *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.* 28 mai 1909, p. 1035.

Immenses nœvi disséminés avec hypertrophie à forme hémiplégique de tout le côté gauche et insuffisance aortique (avec MM. Danlos et Apert). *Bull. de la Soc. de Dermatologie*, 10 juin 1909, p. 215.

Lupus tuberculeux et sarcoïde de la face (avec M. Danlos). *Bull. de la Soc. de Dermatologie*, 10 juin 1909, p. 219.

Sporotrichose cutanée simulant l'épithélioma ou la tuberculose papillomateuse ; Sporotrichose de la portion cartilagineuse de la cloison des fosses nasales (avec M. Danlos). *Bull. de la Soc. de Dermatologie*, 1er juillet 1909, p. 251.

Épithéliomatose baso-cellulaire adénoïde généralisée de la peau avec transformation maligne par endroits (avec M. Danlos). Examen histologique par M. J. Darier). *Bull. de la Soc. de Dermatologie*, 4 nov. 1909, p. 379.

Micromélie congénitale limitée aux deux humérus (avec MM. Danlos et Apert). *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière* n° 6, nov. déc. 1909, p. 682.

Sur un cas de sporotrichose traité et méconnu pendant deux ans (avec M. Danlos). *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 4 mars 1910, p. 206.

Lactescence du sérum et albuminurie chez le nourrisson (avec M. Achard). *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 30 déc. 1910, p. 873.

A propos de l'intra-dermo-réaction cancéreuse (avec M. Achard) *Bull. de l'Assoc. française pour l'étude du cancer*, 1910 Tome III, p. 303.

Toxicité des centres nerveux pendant le choc anaphylactique (avec M. ACHARD). *Soc. de Biologie*, 16 juill. 1910, p. 133.

Variations de la toxicité des centres nerveux dans l'anaphylaxie. Action préservatrice de la lécithine (avec M. ACHARD). *Soc. de Biologie*, 8 juill. 1911, p. 91.

Fracture spontanée de la tête humérale et arthropathie à type tabétique du poignet, sans tabes (avec M. BARRÉ), *Soc. de neurologie*, 10 nov. 1910. *Revue neurologique*, n° 22, 1910, p. 531.

Angine de Vincent traitée par l'arsénobenzol (avec M. ACHARD), *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 28 avril 1911, p. 504.

Cyphose traumatique. Hyposystolie et crises dyspnéiques (avec M. ACHARD). *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 12 mai 1911, p. 610.

Intoxication saturnine liée au séjour dans l'organisme de grains de plomb provenant d'un coup de feu (avec M. RIBIERRE). *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 16 juin 1911, p. 813.

Pouvoir antihémolytique des sérums sanguins vis-à-vis de la saponine dans ses rapports avec le taux de la cholestérinémie (avec M. BOIDIN). *Soc. de Biologie*, 11 nov. 1911, p. 402.

Tabes fruste ou méningite syphilitique. *Société de neurologie* 7 déc. 1911. *Revue neurologique*, 1911, n° 24, p. 739.

Procédé de diagnostic de l'hypercholestérinémie à l'aide de la saponine (avec M. BOIDIN). *Soc. de Biologie*, 6 janv. 1912, p. 28.

Recherche histologique de la cholestérine dans la bile et les parois de la vésicule biliaire (avec M. GUY-LAROCHE). *Soc. de Biologie* 27 avril 1912, p. 660.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

CHARLES FLANDIN

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. Le Professeur CHAUFFARD

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le professeur LANNELONGUE (*in memoriam*).

Externat.

1904-1905 M. le Professeur agrégé CHARLES MONOD.
M. le Docteur ARROU.
M. le Professeur DÉJERINE.
1905-1906 M. le Professeur CHAUFFARD.
1906-1907 M. le Docteur GUINON.
M. le Docteur BOULLOCHE.
M. le Docteur JULES RENAULT.

Internat provisoire.

1907-1908 M. le Docteur GEORGES GASNE (*in memoriam*).
M. le Docteur SAINTON.

Internat.

1908-1909 M. le Docteur FAISANS.
1909-1910 M. le Docteur DANLOS.
M. le Docteur J. DARIER.
1910-1911 M. le Professeur ACHARD.
1911-1912 M. le Professeur CHAUFFARD.

A LA MÉMOIRE DE LOUIS-GABRIEL SIMON

A M. le Professeur Pierre DELBET.

A M. le Professeur RIBEMONT-DESSAIGNES.

A MM. les Professeurs agrégés TROISIER, Auguste BROCA, MAUCLAIRE, MARION, LECÊNE, LŒPER JOUSSET, RATHERY, GUILLAIN, JEANNIN.

A MM. ENRIQUEZ, APERT, GANDY, A. CLERC, PAGNIEZ, LAUBRY, médecins des hôpitaux ;

A MM. POTHERAT, CHIFOLIAU, chirurgiens des hôpitaux.

A M. le Docteur DEGUY.

INTRODUCTION

Au cours de ses recherches sur la cholestérinémie, notre maître, M. Chauffard, remarqua qu'un certain nombre d'affections, en apparence locales, correspondaient à une augmentation du taux de la cholestérine dans le sang et à la formation d'un dépôt local de cholestérine dans les tissus. Parmi ces dépôts locaux de cholestérine, le calcul biliaire méritait de retenir l'attention. Le mécanisme de sa formation, ses relations avec l'état général et la modification des « humeurs » présentaient encore bien des points obscurs et incertains. M. Chauffard a bien voulu nous confier l'étude de la pathogénie de la lithiase biliaire. Nous tenons à lui en exprimer ici toute notre reconnaissance et à le remercier des conseils et des encouragements qu'il n'a cessé de nous donner ainsi que des documents précieux que nous avons trouvés dans son service et son laboratoire.

Nous avons pu nous rendre compte en étudiant les différentes théories pathogéniques de la lithiase biliaire, que les auteurs attachaient, suivant leurs tendances personnelles et celles de leur époque, une part prépondérante à divers facteurs. C'est ainsi que l'anatomie pathologique, la chimie, la bactériologie, veulent à tour de rôle

expliquer à elles seules la formation d'un calcul biliaire.

Nous avons cherché à éviter cette spécialisation. Si, grâce à M. Chauffard, nous apportons un élément nouveau, la notion de la cholestérinémie, nous ne voulons pas négliger, à cause de la cholestérinémie, les faits anciennement établis dans l'ordre étiologique, anatomo-pathologique, chimique, bactériologique, biologique même.

Aussi notre plan est-il le suivant :

Après avoir vu les conceptions diverses qu'on s'est fait de la lithiase biliaire, nous regarderons successivement le problème sous toutes ses faces et nous verrons chaque fois ce qui peut être considéré comme acquis. Ayant alors des données précises, nous n'aurons plus qu'à les coordonner. Nous ne nous appuierons que sur des faits et sur des chiffres. C'est ce qui, nous l'espérons, donnera quelque force à nos conclusions.

CHAPITRE PREMIER

EXPOSÉ DES PRINCIPALES THÉORIES PATHOGÉNIQUES SUR LA LITHIASE BILIAIRE

La connaissance des calculs biliaires est très ancienne. Il semble que le premier calcul biliaire décrit l'ait été par Langen d'Heidelberg, en 1554. La première observation sérieuse de calculs est due à J. Kentmann de Dresde, en 1565. Les premières recherches exactes sur la structure des calculs ont été faites par Walter (1775) qui fit reproduire d'après nature de très nombreux calculs biliaires. Sur les coupes, tous les détails sont notés avec précision.

La première analyse chimique a été faite par Galeatti (1748); elle ne donne aucun résultat sérieux. Il faut arriver aux travaux de Fourcroy et Thénard sur la cholestérine, au commencement du XIX^e^ siècle, pour avoir des notions justes sur la recherche des calculs.

Quoi qu'il en soit, la lithiase biliaire est un sujet qui a toujours tenté les chercheurs, car en 1795, dans son travail de 68 pages *De concrementis biliariis corporis humani*, Th. Soemmering cite 213 auteurs ayant écrit sur la lithiase biliaire.

Aujourd'hui, une revue générale qui voudrait tenir

compte de tous les travaux parus serait aussi longue que fastidieuse.

Nous connaissons beaucoup mieux la lithiase biliaire depuis que cette affection est entrée dans le domaine chirurgical. Les observations cliniques et opératoires sont légion. Citons seulement les statistiques et les publications de Quénu, de Kehr, de Fink, de Mayo, de Boas, etc...

Nous ne nous attacherons pas aux travaux anciens qui n'ont qu'un intérêt historique.

Rappelons seulement l'important *Traité des maladies du foie* de Frerichs (2e édition française, 1866) qui pendant longtemps fut le livre classique. Le chapitre consacré à la lithiase biliaire résume les idées les plus neuves de l'époque. Frerichs est le premier, croyons-nous, qui ait incidemment et sans y attacher grande importance, fait allusion au rôle possible de la cholestérinémie dans la pathogénie de la lithiase biliaire. Il dit en effet, p. 816 :

« Il reste à décider si l'augmentation de la quantité de cholestérine que contient le sang dans la vieillesse, entraîne l'accroissement de sa proportion dans la bile, et si telle est en partie la cause de la fréquence plus grande des calculs dans cette période de la vie. Cela est plus que vraisemblable. »

Cette idée ne sera reprise qu'en 1911 par M. Chauffard au cours de ses travaux d'ensemble sur la cholestérinémie.

Dans ce qu'on peut appeler la période moderne de la lithiase biliaire, deux théories pathogéniques dominent : la théorie diathésique et la théorie infectieuse.

Pour Bouchard et son école, la formation des calculs biliaires dépend d'un trouble de la nutrition. Elle est un chapitre de la diathèse calculeuse. Les concrétions solides se forment dans la bile comme dans l'urine. D'un côté l'acide urique se précipite parce qu'il y a trouble des échanges, formation excessive, excrétion diminuée. De l'autre, le foie fabrique trop de pigments, trop de cholestérine, il y a trop de chaux dans l'organisme et l'élimination par la bile est insuffisante. Les obstacles mécaniques ont aussi un rôle important, soit qu'il s'agisse d'atonie de la vésicule qui n'élimine plus la bile, soit qu'un obstacle sur le cholédoque s'oppose à l'issue du contenu vésiculaire.

D'autres facteurs plaident en faveur de la conception de la lithiase comme maladie constitutionnelle.

D'abord l'hérédité qui n'est pas niable. Puis la parenté de la lithiase avec certaines maladies de la nutrition.

La lithiase biliaire est une maladie de la classe aisée, des suralimentés, des sédentaires. On la voit souvent frapper un membre d'une famille dont les autres présentent de la goutte, de la lithiase urinaire, de l'entérite sableuse, de la migraine. Il semble qu'on puisse saisir un rapport de parenté entre ces manifestations diverses d'un même déséquilibre constitutionnel.

Des recherches, chimiques surtout, ont été faites pour donner une base à cette théorie diathésique.

Riedel soutient que l'agent essentiel de la lithiase biliaire est le trouble dans les oxydations organiques constituant la diathèse d'acidité urique. Il invoque la prédisposition naturelle et la cherche dans l'hérédité.

Biernacki, reprenant cette idée, analyse 1.300 observations ; il déclare avoir toujours trouvé dans l'hérédité des malades ayant des calculs biliaires, soit la lithiase biliaire elle-même, soit des troubles dûs à la diathèse urique : douleurs dans les membres ou douleurs intercostales, coliques néphrétiques, prurit, eczéma, troubles vésicaux, etc. Chez le même sujet, il a souvent noté l'alternance des signes de la lithiase biliaire avec des symptômes de rhumatisme musculaire ou articulaire chronique, avec des crises d'entérite.

Au point de vue étiologique, tout en tenant compte d'une infection microbienne comme cause locale, Biernacki insiste sur le rôle de l'alimentation dans l'apparition des crises de coliques hépatiques. Ce sont les épices, les graisses, les viandes, qui provoquent la colique hépatique, la colique néphrétique, l'attaque de goutte.

Ces trois crises douloureuses ont leurs saisons de prédilection : printemps et automne. On les voit souvent chez un même malade survenir à intervalle régulier.

Il y a donc parallèle entre la lithiase biliaire et la lithiase urique.

Pourquoi n'en pas faire des manifestations d'une même diathèse?

Hauser a étudié la cellule hépatique dans les lithiases biliaire et urique. Il a rapproché les troubles fonctionnels frappant le foie dans l'une et l'autre maladie; les altérations sont analogues: les causes doivent être de même nature générale.

P. Mayer tout récemment revient à considérer la

lithiase biliaire comme conséquence d'un trouble sécrétoire du foie ; celui-ci produirait une bile anormale dans laquelle la cholestérine se précipiterait plus facilement. Mayer se demande même s'il ne faudrait pas remonter plus haut et considérer un trouble des humeurs, du sang en particulier d'où le foie tire la bile qu'il secrète. On reviendrait ainsi à la vieille conception de la lithiase biliaire, maladie constitutionnelle.

Le rôle de certains facteurs généraux ou locaux a été particulièrement envisagé par certains auteurs.

D'une façon constante on a noté le rôle de l'hérédité ; on a vu la plus grande fréquence de la lithiase biliaire dans le sexe féminin, et son rapport avec la grossesse. Nous verrons plus loin, à la lumière des statistiques, l'importance de la grossesse dans l'étiologie de la lithiase. Il serait fastidieux d'énumérer tous les auteurs qui ont signalé la grossesse, soit comme simple antécédent, soit comme cause occasionnelle d'une colique hépatique.

Citons le travail d'Hofbauer, sur les relations entre la cholélithiase et les fonctions génitales de la femme, celui de Ruth Plöger et la statistique de Neuling. Pour ces deux derniers auteurs, ce sont surtout les causes mécaniques qui agiraient dans la grossesse.

Toute une série de travaux sont consacrés à l'étude chimique de la bile et aux conditions de précipitation qui président à la production des calculs.

Kilkowitsch et Lewaschew, dès 1884, ont étudié l'influence de l'alcalinisation sur la précipitation de la bile ; leurs expériences ne semblent pas très concluantes.

Jankau, dans un travail d'ensemble, cherche à préciser les conditions de précipitation dans la bile de la cholestérine et de la chaux.

Herter analyse la constitution chimique de calculs biliaires.

Thudichum, d'un ensemble de recherches, conclut à la précipitation première de la cholestérine, à l'addition secondaire des pigments et des sels de çhaux.

Avec l'avènement de la bactériologie, la position de la lithiase biliaire change du tout au tout.

Les premières recherches bactériologiques furent faites par Galippe, en 1886.

Mais ce fut la communication de Naunyn au Congrès de Wiesbaden en 1891 et ses publications successives de 1891 à 1905 qui édifièrent sur une base solide la théorie de la lithiase biliaire, conséquence d'irritation locale.

Voici comment se formerait un calcul dans la vésicule :

1° Il y a stase biliaire sous l'influence d'une compression cholédocienne, d'un vice de position (grossesse, corset, par exemple), etc.

2° Avec ou sans infection secondaire, il se produit de la desquamation épithéliale.

3° La muqueuse irritée secrète des masses d'albumine qui précipitent le bilirubinate de chaux. Elle secrète aussi de la cholestérine sous forme de masses de myéline qui se cristallise secondairement. Ainsi se forme un amas primitif de bilirubinate de chaux, d'épithélium desquamé et de masses de myéline.

4° En se concrétant, ou par addition de bilirubinate de chaux, cette bouillie s'enveloppe d'une coque — c'est le calcul primaire. Son accroissement se fait par addition de nouvelles couches.

5° Par les pores très fins du calcul, se fait une infiltration de cholestérine qui se cristallise à l'intérieur.

Pour Naunyn, la cholestérine est sécrétée par la muqueuse vésiculaire. Contrairement à l'opinion de Thudichum, la cholestérine de la bile maintenue soluble par la présence des acides biliaires, des savons et des graisses ne joue aucun rôle dans la formation des calculs, même si les sels biliaires sont précipités, car les produits de dédoublement résultant de cette précipitation, glycocholle et acide cholatique, maintiennent la cholestérine soluble.

Dans ses travaux ultérieurs, Naunyn insiste sur le rôle de l'infection dans la genèse de la lithiase, infection nécessaire pour entraîner le catarrhe qui, avec la stase, est le facteur essentiel de la formation des calculs.

La théorie du catarrhe lithogène de Naunyn fut le point de départ d'une série de travaux très intéressants sur les relations entre l'infection et la lithiase biliaire.

Les thèses de Dupré (1891) et de Létienne (1891) les travaux de Gilbert et de ses élèves : Dominici, Fournier Lippmann montrèrent la fréquence de l'infection latente des voies biliaires dans la lithiase et en dehors de la lithiase par trois ordres de microbes surtout : le colibacille, le bacille d'Eberth, les microbes anaérobies. Le fait de retrouver souvent ces microbes au centre des calculs permit d'édifier une théorie purement infec-

tieuse de la lithiase biliaire. M. Hartmann la résuma d'une façon saisissante dans la *Presse Médicale* de 1898.

Parallèlement, des recherches analogues se faisaient en Allemagne et en Angleterre.

O. Hartmann, R. Glaser, Von Mieczkowski, O. Bader, Windsor, Myake, Förster, Bacmeister, etc., etc., ont contribué à démontrer la fréquence de l'infection au cours de la lithiase.

Baldwin, par l'examen de 225 échantillons de bile, précise l'influence de l'infection sur la composition chimique de la bile et en particulier sa teneur en cholestérine et en calcium. Il insiste sur l'influence de la stase qui amène autour des produits de desquamation de la muqueuse le dépôt des matières précipitables de la bile.

Dès cette époque cependant, des objections furent élevées contre la théorie de Naunyn et contre les théories purement infectieuses.

Boysen s'attacha à montrer que les calculs ne se formaient pas suivant le processus indiqué par Naunyn et que certains, constitués par de la cholestérine pure, ne pouvaient avoir pour origine une agglomération de bilirubinate autour de cellules ou de microbes.

Dès 1897, M. Chauffard, passant en revue les objections nombreuses dont était passible la théorie microbienne montrait qu'on ne pouvait admettre l'infection comme cause unique et suffisante de la lithiase biliaire.

Alors s'ouvre un chapitre nouveau dans l'histoire de la pathogénie de la lithiase biliaire. Nous entrons dans la période expérimentale.

Mignot réalise des calculs expérimentaux en introduisant des corps étrangers imprégnés de cultures microbiennes dans la vésicule de cobayes. Il fait toute une série d'expériences pour montrer que le corps étranger seul, que la stase seule, que ces deux facteurs réunis ne suffisent pas pour produire des calculs. L'infection est nécessaire, l'infection atténuée surtout. Les microbes qui réalisent le plus sûrement la lithiase biliaire expérimentale sont le bacille d'Eberth et le coli-bacille.

Gilbert et Fournier arrivent au même résultat chez le lapin avec de l'Eberth.

Frankel et Krause montrent par des ensemencements *in vitro* l'action des microbes sur la bile.

Meyerstein recherche l'action des sels biliaires sur différents microbes et voit qu'ils favorisent le développement du pyocyanique.

Cushing, puis Klinkert reprennent les expériences de Mignot, Gilbert et Fournier en introduisant un corps étranger aseptique dans la vésicule biliaire, et en injectant les microbes dans les veines du lapin. Ils arrivent même à produire des calculs expérimentaux en traumatisant le fond de la vésicule sans l'ouvrir et en injectant du bacille d'Eberth dans le sang.

Il est à remarquer que ces calculs expérimentaux sont formés presque exclusivement de pigments et de sels biliaires.

Seul Mignot a obtenu des calculs mixtes.

Moore, Parked, puis Gérard étudient la solubilité de la cholestérine dans différents milieux,

Gérard ensemence une solution saturée de cholesté-

rine dans des sels biliaires avec bactérium coli et obtient une précipitation de la cholestérine.

Kramer a essayé d'obtenir des calculs *in vitro* en ensemençant des mélanges stériles de bile humaine et de bouillon avec du bacille d'Eberth, du coli-bacille, du staphylocoque doré.

Après plusieurs mois d'étuve, il trouve au fond des tubes ensemencés avec le bacille typhique et le coli-bacille des précipités abondants formés de cholestérine surtout, mais peu de cristaux. Il remarque que les microbes rendent la bile acide.

Hirsch va plus loin et conclut d'une série d'expériences que les microbes qui précipitent les éléments de la bile rendent tous le milieu acide.

Bacmeister montre que plusieurs espèces microbiennes peuvent précipiter *in vitro* la cholestérine, en présence d'albumine, de mucine, ou en milieu dépourvu de substances albuminoïdes. Il voit que l'infection n'est pas nécessaire pour qu'une bile laissée longtemps au repos abandonne sa cholestérine.

Exner et Heyrovsky étudient *in vitro* l'influence des microbes, non seulement sur la bile naturelle, mais sur une bile artificielle sans albuminoïdes, sur les solutions de sels biliaires, sur les solutions de cholestérine dans diverses substances.

Leurs dosages, avant et après séjour à l'étuve, avec un nombre de témoins toujours suffisant, portent sur tous les éléments de la bile : sels et acides biliaires, graisses et lécithines, acides gras et savons, cholestérine. Ils arrivent à conclure que dans la bile infectée les

graisses, acides gras et savons ne sont pas modifiés et que la variation de la teneur de la bile en cholestérine ne dépend pas de la teneur en graisse. Au contraire dans la bile infectée, les sels biliaires diminuent et comme ils sont le solubilisant essentiel de la cholestérine, celle-ci se précipite.

L'étude des biles de rétention a montré à ces auteurs que les sels biliaires s'y décomposent également et qu'elles deviennent impropres à dissoudre la cholestérine.

Cette dernière constatation nous amène à une restriction vis-à-vis de l'exclusivisme de la théorie infectieuse de la lithiase. C'est qu'en effet, de nombreuses considérations cliniques, anatomiques, expérimentales avaient amené à faire des objections à la théorie de Naunyn.

Nous avons déjà signalé celles de Chauffard, de Boysen. Sans nier le rôle de l'infection dans de nombreux cas, il faut souvent se rendre compte qu'il n'y en a pas trace ; même avec la technique des ensemencements anaérobies, Gilbert et Lippmann eux-mêmes ont obtenu des résultats négatifs.

De plus, en introduisant dans une culture d'Eberth un calcul stérile, Bacmeister a vu les microbes le pénétrer et au bout d'un certain temps faire des amas au centre.

Les calculs expérimentaux sont surtout formés de pigments et de sels biliaires tandis que la majorité des calculs trouvés chez l'homme sont des calculs de cholestérine. Enfin les précipités obtenus *in vitro* sont des amas et n'ont qu'exceptionnellement la structure des calculs biliaires.

Aussi dans ces dernières années arrive-t-on à une théorie mixte. Elle est remarquablement exposée dans le volume d'Aschoff et Bacmeister (Iéna, 1909) consacré à la cholélithiase. C'est une étude surtout histologique. Ils distinguent nettement les calculs stériles, formés de cholestérine pure et se produisant surtout dans « la vésicule de stase » non enflammée. Ce sont des calculs radiaires, dérivés d'une lente cristallisation sur place de la cholestérine contenue dans la bile normale non infectée, autour d'un centre de mucus épithélial. Tout récemment (1912), Aschoff a encore insisté sur l'origine non inflammatoire des calculs de cholestérine.

L'infection ne peut produire ces calculs. Si elle survient, le calcul de cholestérine radiaire est enveloppé d'une coque secondaire d'aspect différent.

D'autre part, il y a une lithiase inflammatoire. Au niveau de la muqueuse enflammée il y a résorption intense de graisse et de pigments; la cholestérine et les sels de chaux se déposent, s'incrustent sur la paroi; il se forme des calculs mixtes stratifiés. S'il y a excès de pigment, il se dépose sous forme de boue biliaire pour s'agglomérer ensuite et former les calculs pigmento-calcaires multiples. Quant à l'infection des calculs mêmes, elle serait toujours secondaire.

Les travaux d'Aschoff, de Bacmeister, de Porges, et Neubauer, de Kusumoto, de Goodmann ont précisé les facteurs qui augmentent la cholestérine dans la bile.

La question a été encore compliquée par les travaux sur les colloïdes.

Porges et Neubauer, Iscovesco, ont montré que dans

la bile, comme dans tous les liquides de l'organisme, la cholestérine était à l'état d'émulsion colloïdale.

Lichtwist a étudié les conditions de précipitation de la cholestérine dans diverses solutions et en particulier dans les milieux contenant de l'albumine et du savon comme la bile. Il a insisté sur le rôle précipitant de la mucine vis-à-vis de la cholestérine.

Bechold, Biltz, Victor Henri ont montré que les émulsions bactériennes se comportent comme des solutions colloïdales d'albumine.

La présence des microbes dans la bile n'aurait plus la même signification pathogénique. Ils ne précipiteraient la cholestérine que par suite de leur influence sur un milieu colloïdal.

Dans une étude récente sur le processus général de précipitation et de cristallisation d'une solution colloïdale, Schade a minutieusement étudié la formation des calculs biliaires de bilirubinate de chaux d'une part, de cholestérine d'autre part. Il met en lumière l'importance du lien fibrineux ou albumineux entre les éléments inorganiques et organiques du calcul biliaire. Sa théorie se rapproche de celle d'Aschoff, mais tient compte d'un facteur nouveau : l'équilibre colloïdal.

Il nous faut dire un mot encore de calculs formés de pigments autres que les pigments biliaires. Ce sont les calculs formés de pigments d'origine hématique. On les rencontre, soit au cours de recherches expérimentales, soit dans des états hémolytiques, en particulier dans l'ictère hémolytique congénital splénomégalique.

Minkowski, dans l'observation classique qui a servi

de base à la description de l'ictère hémolytique splénomégalique congénital a signalé de petits calculs d'hématoporphyrine trouvés à l'autopsie dans la vésicule et dans les canaux biliaires. Malheureusement, l'analyse chimique complète de ces calculs n'a pas été faite et il est difficile de tenir compte des calculs analogues découverts par d'autres auteurs.

Toutefois nous tenions à signaler l'origine purement hématique possible de certains calculs.

En somme, la question de la lithiase biliaire en est au point suivant :

Tout le monde ne peut pas faire des calculs biliaires ; il faut un terrain préparé par l'hérédité, les antécédents, le genre de vie.

Toute bile ne fournit pas spontanément des calculs biliaires. Il faut qu'il y ait déséquilibre colloïdal entre les substances solubilisantes et les corps dissous par suite d'une altération de la muqueuse, par suite de l'arrivée de microbes acidifiant le milieu, par suite d'une altération de la bile.

D'une part la diathèse, pour reprendre un vieux mot, d'autre part l'infection, d'une part les causes générales, d'autre part les lésions locales ont occupé les auteurs. On arrive par synthèse d'observations et d'expérimentations en apparence contradictoires à une théorie mixte.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE

De très nombreux travaux ont été faits pour préciser les facteurs étiologiques de la lithiase biliaire. L'examen des statistiques publiées dans divers pays, souvent avec la préoccupation de mettre en lumière tel ou tel point précis, particulièrement des milliers d'observations, permettent de mettre en lumière plusieurs ordres de faits étiologiques :

L'hérédité, l'âge, le genre de vie et l'alimentation, le sexe, la grossesse, les maladies infectieuses et surtout la fièvre typhoïde.

On trouvera plus loin la bibliographie des publications que nous avons compulsées pour arriver aux constatations dont nous allons donner le résumé.

L'hérédité. — Dans la lithiase biliaire, on note très souvent l'hérédité directe et encore plus souvent l'hérérité indirecte.

L'hérédité directe présente cette particularité d'être toujours dans la ligne maternelle. Il existe souvent une hérédité se prolongeant pendant plusieurs générations : témoin la famille de lithiasiques dont Beck rapporte l'histoire et où 10 lithiasiques, de grand'mère à arrière-

petite-fille, se succédaient avec hérédité toujours dans l'ordre maternel. Dans cette famille, la grand'mère expulsa deux calculs à la suite d'une cure de Carlsbad; deux de ses enfants furent opérés de cholécystostomie et on extirpa des calculs; une fille eut des coliques hépatiques et des calculs constatés par les rayons X; deux sœurs expulsèrent des calculs par les voies naturelles et on constata qu'il s'agissait de calculs de bilirubinate de chaux; un enfant présenta des crises d'ictère par rétention.

L'hérédité indirecte comporte les maladies de la même série que la lithiase biliaire. On trouve en effet souvent dans les antécédents héréditaires des lithiasiques : la goutte, le rhumatisme chronique musculaire ou articulaire, les coliques néphrétiques, l'entérite chronique et surtout la constipation, les migraines, le diabète, l'obésité.

Riedel, dans l'analyse de 1.300 observations, a toujours trouvé dans l'hérédité du malade, sinon la lithiase biliaire, du moins des troubles dus à la diathèse urique et rentrant dans les maladies que nous venons d'énumérer.

Friedemann, sur 155 cas vérifiés par l'autopsie, donne un pourcentage de 1,25 p. 100 pour l'hérédité directe et déclare que l'hérédité indirecte existe presque toujours.

Dufourt trouve l'hérédité similaire et directe dans 20 p. 100 des cas.

Bouchard trouve dans les antécédents de ses malades le rhumatisme dans 45 p. 100 des cas et le diabète dans 40 p. 100.

La notion d'âge est très importante à connaître pour

la lithiase biliaire. Elle est exceptionnelle chez les nouveau-nés; toutefois on peut en trouver quelques observations, et c'est ainsi que Portal a trouvé deux fois des calculs chez le nouveau-né. Valleix cite plusieurs cas de petits calculs chez l'enfant en bas-âge.

Buhl et Hecker ont quelquefois trouvé une grande quantité de cholestérine et des ébauches de calculs dans la bile des enfants de moins de 2 mois.

Friedjung a trouvé un calcul chez un enfant de 4 semaines.

Still rapporte trois cas chez des enfants de 8 à 9 mois.

Enfin Friedlander rapporte l'observation d'un gros calcul du cystique chez un enfant de 6 ans qui souffrait depuis l'âge de 2 ans, et Naunyn dit que les calculs ne sont pas rares à l'âge de 6 ans.

Il n'en est pas moins vrai que les calculs biliaires sont rares avant la vingtième année; ils sont fréquents de 40 à 80 ans; cette période représente à peu près 70 p. 100 des cas de calculs

Le sexe. — On rencontre surtout les calculs biliaires chez la femme.

Dans une statistique portant sur 155 cas, Friedemann trouve 33 cas de calculs biliaires chez l'homme et 122 chez la femme, soit un pourcentage de 20 p. 100 pour l'homme et 80 p. 100 pour la femme. Sur ces 122 femmes, il y en avait 115 mariées dont 6 ayant eu plus de 6 enfants et une ayant eu 14 enfants, et 7 célibataires.

M. Bouchard donne 66 p. 100, Schroeder 75 p. 100

pour la femme. La moyenne des statistiques que nous avons compulsées nous donne 36 p. 100 pour l'homme, 64 p. 100 pour la femme. Notons deux exceptions :

D'après Mac Glinn qui a étudié 506 calculs recueillis sur 8.515 autopsies, il y avait 260 hommes, soit 51, 4 p. 100, et 246 femmes, soit 48, 6 p. 100. Ces statistiques américaines portent sur 456 blancs et 44 nègres.

Mizoguchi rapportant une statistique de Ohmari recueillie à Fukuoko (Japon) trouve 58 p. 100 de cas de lithiase chez l'homme et 42 p. 100 chez la femme. Toutes les femmes dont il s'agit étaient mariées; 11 avaient des antécédents de grossesse. Il semble donc qu'au Japon la lithiase biliaire soit plus fréquente chez les hommes. Nous verrons d'ailleurs que ce n'est pas la seule particularité de la lithiase biliaire des Japonais.

La grossesse et la puerpéralité. — Parmi les cas de lithiase biliaire survenant chez la femme, on est frappé de voir que presque tous concernent des femmes ayant des antécédents de grossesse ; c'est même généralement à l'occasion d'une grossesse ou dans les premières semaines suivant l'accouchement que se développe la première colique hépatique.

La grossesse paraît en effet être un facteur des plus importants dans l'étiologie de la lithiase biliaire.

Schroeder trouve qu'un cinquième des calculs biliaires appartiennent à des femmes ayant des antécédents de grossesse. Pour Naunyn, la proportion devrait être portée à 1 sur 2.

D'après Kehr, 10 p. 100 des femmes entre la puberté et la ménopause ont des calculs biliaires. Sur 289 de ses opérés il y a 196 femmes dont 21 vierges seulement; 83 p. 100 des femmes opérées ayant eu des enfants présentaient des calculs dans la vésicule biliaire.

Ruth Plöger a signalé que les coliques hépatiques survenaient presque toujours pendant la grossesse ou pendant les couches. Neuling à la clinique de Kehr a vu que sur 150 femmes, 52 rapportaient leur lithiase à la grossesse et que dans 13 cas la délivrance avait déterminé la première colique hépatique.

La plupart des auteurs qui se sont occupés des rapports de la grossesse et de la lithiase biliaire ont considéré que la grossesse était cause de lithiase biliaire en raison des troubles mécaniques qu'elle déterminait.

La grossesse, surtout la grossesse répétée, mène à la ptose abdominale, au rein et au foie mobiles. Par suite de ces déplacements, il peut y avoir coudure et obstruction plus ou moins complète des voies biliaires. De plus, l'élévation de l'utérus pendant la grossesse diminue l'ampliation thoracique, diminue les mouvements du diaphragme dont l'abaissement rythmique concourt pour une grande part à l'expression biliaire du foie comme l'a montré Heidenhain.

D'autres facteurs doivent être envisagés. Hofbauer a signalé des modifications histologiques dans le foie au cours de la grossesse. Ses recherches ont été confirmées depuis, et il est classique de voir pendant la grossesse les cellules hépatiques subir une sorte d'infiltration graisseuse. En même temps, il y a diminution du glyco-

gène hépatique. Les canalicules biliaires sont remplis d'un réseau jaune verdâtre de pigments, surtout au centre de l'acinus qui est souvent dilaté. Les cellules qui bordent la veine centrale sont surchargées de grains de pigments ; les rangées radiaires des cellules du lobule hépatique sont dissociées par des capillaires dilatés.

Les canaux biliaires intra-hépatiques sont dilatés, entourés d'une infiltration lymphoïde.

Physiologiquement, on note des troubles d'insuffisance hépatique. Merletti, Bar et Daunay ont signalé l'urobilinurie au cours de la grossesse. Nous-même avons vu que lorsqu'il y avait urobilinurie au cours de la grossesse, il y avait en même temps de l'urobiline dans les matières fécales et dans le sérum sanguin.

L'épreuve de la glycosurie alimentaire est toujours positive au cours de la grossesse. De même l'élimination du bleu de méthylène est retardée, prolongée et intermittente. La fonction anti-toxique est diminuée comme l'a montré Viola. Enfin Gilbert et ses élèves ont constaté une augmentation de la cholémie si fréquente qu'on peut la considérer comme constante.

Au point de vue physiologique, on peut encore noter que le foie reçoit des produits dûs à l'hémolyse maternelle et des produits d'excrétion du fœtus. Donc le foie reçoit une atteinte au cours de la grossesse d'une part directement, d'autre part par suite du travail de surcroît qui lui est demandé. Il en résulte un passage de nombreux produits de déchet dans la bile, et c'est un des facteurs qui peuvent être considérés comme prédisposant à la lithiase biliaire.

Un autre facteur, peut-être le plus important, a été dernièrement mis en évidence par les recherches de Chauffard, Laroche et Grigaut sur la cholestérinémie au cours de la lithiase gravidique et puerpérale. Ces auteurs ont vu que d'une façon constante la grossesse augmentait le taux de la cholestérine dans le sang.

Donc, d'une part, troubles mécaniques prédisposant à la stase biliaire, d'autre part augmentation des matériaux qui serviront à former les calculs; enfin infection légère qui ne manque presque jamais à la suite de l'accouchement. Voilà trois facteurs pathogéniques importants qui expliquent le rôle prédominant de la grossesse dans l'étiologie de la lithiase biliaire.

Infection. — Il y a une dizaine d'années, les causes possibles de la lithiase biliaire semblaient devoir toutes céder le pas à l'infection, et en particulier à l'infection des voies biliaires par le bacille d'Eberth.

De très nombreux travaux sur lesquels nous reviendrons lorsque nous nous occuperons de la bactériologie de la lithiase biliaire ont montré d'autre part que la bile était très fréquemment infectée par des microbes aérobies ou anaérobies et que la bile des lithiasiques en particulier était infectée d'une façon presque constante. On peut dire d'une façon constante lorsqu'on n'a en vue que la bile des individus ayant souffert de coliques hépatiques. Dupré, en effet, a défendu l'opinion que la colique hépatique était due presque autant à une infection des voies biliaires qu'à un trouble mécanique.

Sur les 155 cas de lithiase biliaire étudiés par

Friedemann, on relève 11 fois la fièvre typhoïde dans les antécédents. Deux fois la première crise de colique hépatique s'est déclarée pendant la convalescence de la fièvre typhoïde. L'appendicite est notée 6 fois dans les antécédents des lithiasiques; 16 fois on a trouvé un appendice malade à l'opération. Parmi les autres maladies ayant atteint les sujets étudiés peu de temps avant leur première crise de colique hépatique, on note la pneumonie 8 fois, la grippe 3 fois, la dysenterie 1 fois. Cependant dans ces derniers cas, on n'a pas retrouvé dans la bile de pneumocoques ou de bacilles dysentériques.

De nombreux auteurs ont signalé la fièvre typhoïde dans les antécédents de lithiase biliaire et constaté la présence du bacille d'Eberth dans la vésicule des malades ayant eu auparavant une fièvre typhoïde; mais chez tous les individus ayant eu quelques années auparavant une fièvre typhoïde, on trouve le bacille d'Eberth dans la bile. C'est au point que les observations où l'élimination d'un calcul par l'intestin à la suite d'une colique hépatique a amené une rechute ou même une première attaque de fièvre typhoïde sont maintenant assez fréquentes dans la littérature médicale.

La première observation de ce genre paraît être celle d'Arnperger, en 1910.

Il s'agit d'un malade qui est opéré pour une cholécystite aiguë. On pratique une cholécystectomie avec drainage de l'hépatique après ablation de nombreux calculs vésiculaires et d'un calcul du canal cystique. Seize jours après l'opération se déclare une fièvre

typhoïde. Arnsperger pense qu'il s'agissait d'un porteur de bacilles typhiques qui a répandu sa bile et ses bacilles dans l'organisme et qui, par ce mécanisme, a fait une fièvre typhoïde.

Dans une observation due à M. Chauffard, il s'agit d'un malade qui fait en juillet 1909 une fièvre typhoïde sans complications, sans rechute, sans symptômes hépatiques, d'une durée de 40 jours. Le 18 mars 1910, par conséquent 9 mois après, ce malade a une première crise douloureuse de colique hépatique, en fait une série jusqu'au mois de novembre. A ce moment, on étudie les fèces au point de vue bactériologique et on isole des colonies de bacille d'Eberth et d'autres colonies plus nombreuses de paratyphique β. L'agglutination est constatée, mais la saturation des agglutinines montre que cette agglutination est spécifique seulement pour le bacille d'Eberth. L'opération pratiquée au mois de novembre montre qu'il s'agissait de cholécystite pure suppurée à bacille d'Eberth et à paratyphique β. Cette observation prouve que sans qu'il y ait de la lithiase biliaire il peut y avoir du bacille d'Eberth dans la vésicule et des crises douloureuses simulant la colique hépatique.

Si on étudie de près les rapports de la lithiase biliaire avec la fièvre typhoïde, on voit qu'on ne peut pas trouver un rapport direct de cause à effet. En effet, M. Chauffard a fait les enquêtes suivantes :

1° Sur 86 cholé-lithiasiques, on trouve 18 fois une fièvre typhoïde antérieure, soit un pourcentage de 20,9 p. 100. Sur 86 malades quelconques, on trouve

15 fois une fièvre typhoïde antérieure, soit un pourcentage de 17,4 p. 100.

2° Sur 114 lithiasiques biliaires, on trouve 26 fièvres typhoïdes antérieures, soit 22,8 p. 100. En réunissant ces cas à des cas nouveaux, on trouve que sur 200 lithiasiques, il y a 44 malades à antécédents de fièvre typhoïde, soit 22 p. 100.

Sur 200 malades quelconques, il y a 40 malades ayant eu auparavant une fièvre typhoïde, soit 20 p. 100.

On voit que le pourcentage pour les lithiasiques ne diffère en somme pas du pourcentage pour les autres malades.

L'infection biliaire type, celle qui produit l'ictère catarrhal et qui est due presque toujours au coli-bacille, ne prédispose pas à la lithiase biliaire. Ainsi sur 41 sujets à antécédent d'ictère catarrhal, 5 seulement ont plus tard de la lithiase biliaire.

Sur les 200 lithiasiques qui font l'objet de la statistique de M. Chauffard, on note 5 cas d'ictère catarrhal dans les antécédents, soit la faible proportion de 2,5 p. 100.

Il est difficile dans ces conditions, étant donnée la fréquence de l'infection des voies biliaires, de voir une relation de cause à effet entre infection et calcul biliaire.

Enfin, quelques observations nous montrent l'influence de *l'alimentation*, témoin l'observation de M. Chauffard sur une lithiase biliaire se développant à la suite de suralimentation par les œufs.

Il est à noter qu'au Japon, où l'alimentation est à base

d'éléments pauvres en cholestérine, la plupart des calculs biliaires sont des calculs pigmentaires. Il en est de même chez le nègre d'Amérique, comme l'a précisé le travail de Mac Glinn.

Qu'il y ait relation de cause à effet, nous ne pouvons l'affirmer, mais ce point méritait d'être signalé.

CHAPITRE III

CLINIQUE

Nous ne ferons pas ici la description clinique de la lithiase biliaire. Rappelons seulement combien nous sommes loin aujourd'hui des descriptions anciennes où la colique hépatique et ses accidents semblaient résumer toute la symptomatologie de la lithiase biliaire. Certes, il existe encore des cas de lithiase ignorés ou méconnus et il n'est pas rare de découvrir à l'autopsie, dans la vésicule, des calculs qui n'avaient pas été soupçonnés pendant la vie. Mais nous pouvons maintenant rapporter à leur véritable cause des signes qu'on attribuait jadis à d'autres organes que les voies biliaires. C'est surtout dans les Congrès de chirurgie et à la suite des opérations précoces et nombreuses, souvent exploratrices, qui furent faites en Amérique par les frères Mayo, en Allemagne par Kehr, que la lithiase biliaire a été mieux connue et qu'on la diagnostique plus facilement.

Il est probable qu'aujourd'hui on n'écrirait plus, comme Kehr il y a une dizaine d'année, que la lithiase biliaire est une maladie à tel point muette en symptômes que sur 100 porteurs de calculs, 5 seulement ont

des symptômes cliniques suffisants pour permettre le diagnostic.

Pourtant, en 1910, Chase enseigne encore que la plupart des lithiases biliaires sont méconnues et qu'il n'y a pas dans la pathologie de maladie dont les symptômes soient plus fréquemment rapportés à une autre cause, à des troubles gastriques surtout.

Le syndrome colique hépatique est devenu de plus en plus précis et les cas frustes de plus en plus nombreux.

La douleur de lithiase biliaire n'est plus seulement la grande crise avec sueurs froides, bradycardie, vomissements, point de côté terrible dans l'hypochondre droit, irradiations à l'épaule droite et à l'épigastre. Lorsqu'un malade vient nous trouver en se plaignant de souffrir à intervalles plus ou moins éloignés à droite, d'avoir un endolorissement du côté, d'être gêné pour respirer après un exercice violent, nous savons l'examiner à fond et rechercher, grâce à des repères précis, le siège de sa douleur.

Il faut le faire coucher, lui faire légèrement fléchir les genoux, l'habituer à respirer doucement la bouche mi-ouverte de façon à ce que sa paroi soit en complète révolution musculaire.

Alors seulement nous pouvons le palper, étant assis à sa droite en face de sa région hépatique. Nous le palpons d'abord superficiellement et il n'est pas rare de rencontrer un peu de défense musculaire dans l'hypochondre droit.

La douleur des voies biliaires est provoquée par la pression en quatre points comme l'enseigne M. Chauf-

FARD : un point vésiculaire, à l'union du bord externe du grand droit avec le bord inférieur des côtes; un point épigastrique au voisinage de l'appendice xiphoïde ; un point pancréatico-cholédocien, situé à deux ou trois travers de doigt de l'ombilic sur une ligne allant de l'ombilic à l'épaule droite, enfin un point correspondant à l'extrémité de la douzième côte. On ne manquera pas de déterminer soigneusement le volume du foie et de chercher si on trouve la vésicule. M. CHAUFFARD montre qu'on aide beaucoup cette palpation en fixant le foie avec la main gauche; on la place en arrière dans la fosse lombaire; on soulève ainsi le foie à travers la paroi et on l'amène au contact de la main droite antérieure qui palpe. Grâce à cet artifice, on trouve soit une vésicule douloureuse dure ou déformée, soit l'encoche hépatique qui en marque le siège profond. Il est parfois possible par pression profonde d'éveiller une douleur sourde.

CARL BECK a donné une technique précise pour la recherche radiologique des calculs dans la vésicule. Ce moyen d'investigation ne peut s'appliquer qu'aux calculs contenant beaucoup de sels de chaux, car la cholestérine est traversée par les rayons X.

Les troubles gastriques sont dans la colique hépatique franche au maximum : des vomissements alimentaires, bilieux accompagnent la crise.

En l'absence d'autres symptômes, on a maintenant décrit une dyspepsie lithiasique avec douleur épigastrique plus ou moins violente : dégoût de certains aliments surtout des graisses, goût amer de bile dans la bouche. De loin en

loin, une exacerbation, une crise douloureuse accompagnée de vomissements, parfois une petite poussée de fièvre. L'état général est plus ou moins touché, le malade maigrit. Combien de ces sujets sont traités pour des dyspepsies gastriques ou intestinales, voire pour des appendicites chroniques, voire pour de la tuberculose au début en raison de leur mauvais état général, qui sont en réalité des lithiasiques biliaires! Ils sont méconnus jusqu'au jour où éclateront, à propos d'une fièvre typhoïde, d'une grossesse ou d'une simple période menstruelle, des accidents de colique hépatique et d'ictère par rétention.

L'ictère, — l'ictère par rétention surtout — est comme la signature d'un calcul biliaire, lorsqu'il y a crise douloureuse, colique hépatique franche. Mais ce signe est très délicat à interpréter lorsqu'il se présente isolé, ou associé à une douleur dans la zone pancréatico-cholédocienne, à de l'amaigrisssement, à de la bradycardie, à du prurit. L'ictère de la lithiase est généralement jaune d'or, l'ictère du cancer du pancréas verdâtre ou noirâtre, l'ictère de l'insuffisance hépatique jaune citron.

La vésicule est grosse dans les ictères par obstruction non calculeuse; on ne peut la trouver dans l'ictère lithiasique. Combien d'exceptions à cette loi! Mocquot a bien montré que la distension ou l'atrophie de la vésicule dépendait plus du siège de l'obstacle sur les voies biliaires que de sa nature. Le diagnostic est parfois insoluble et il ne se passe pas de semaine qu'une laparotomie exploratrice soit faite pour savoir si on est en

présence d'un calcul ou d'un cancer des voies biliaires ou de la tête du pancréas.

Plusieurs procédés d'investigation plus ou moins nouveaux peuvent aider à découvrir la lithiase en cause. D'abord l'examen répété des matières fécales, non seulement dans le but de retrouver des fragments de calculs, mais aussi pour étudier le coefficient d'assimilation des graisses après repas d'épreuve coloré au carmin. Ce coefficient est toujours abaissé dans la lithiase sans jamais atteindre les chiffres minimes qu'on observe dans les lésions du pancréas.

Rappelons qu'il est toujours utile de se renseigner sur l'état du parenchyme hépatique par les épreuves de la glycosurie alimentaire et de l'élimination du bleu de méthylène. L'une et l'autre élimination sont prolongées, fractionnées, intermittentes lorsqu'il y a altération de la cellule hépatique, ce qui est fréquent dans la lithiase chronique.

Le sang, ou plutôt le sérum sanguin des lithiasiques est très intéressant.

Gilbert et Lereboullet ont insisté sur l'augmentation considérable de cholémie dans la lithiase biliaire, même en dehors des périodes d'ictère franc.

Actuellement nous avons un autre témoin de la lithiase, c'est la cholestérinémie qui est élevée chez les malades en période de fabrication calculeuse. Nous reviendrons plus loin sur cette question de la cholestérinémie dans la lithiase.

Nous verrons aussi qu'il est important de rechercher les signes de maladies à hypercholestérinémie : un élé-

ment de xanthélasma, un arc sénile, devront faire pencher le diagnostic en faveur de la lithiase biliaire.

En face de ces cas de lithiase vraie, il existe tout un groupe de malades qui se plaignent de douleurs vésiculaires, de coliques hépatiques frustes et qui sont susceptibles d'avoir des calculs biliaires ou de la boue biliaire uniquement pigmentaire.

Ce sont certains malades à syndrome urobilinique et les ictères hémolytiques. Ces cas étant moins connus, nous y insisterons un peu.

Le syndrome urobilinique est constitué par le trépied suivant :

a) Urobiline dans les urines, dans les matières fécales, dans le sérum sanguin.

b) Ictère généralement acholurique.

c) Troubles d'insuffisance hépatique.

Il s'agit d'individus qui, par suite d'hygiène défectueuse, d'intoxication chronique, par l'alcool souvent, ou à la suite d'une poussée infectieuse souvent avec localisation angiocholitique font un ictère très particulier.

Cet ictère, en effet, frappe par sa teinte toute particulière jaune citron. Il s'accompagne ou ne s'accompagne pas de décoloration des matières, suivant qu'il y a ou non obstruction biliaire. Dans le cas où les matières sont blanches à l'émission, il n'est pas rare de les voir rosir par un séjour de quelques heures à l'air, ce qui est un signe certain qu'elles contiennent de l'urobiline. C'est une teinte rose foncé, tirant vers le brun et localisée à la couche superficielle. Cette teinte est due à l'oxydation par le séjour à l'air.

Les urines ont une teinte rose orangé très particulière, tenant le milieu comme aspect entre des urines hémoglobinuriques et des urines ambrées. La recherche de l'urobiline dans les urines et dans les matières fécales est toujours positive, si on fait la recherche avec le réactif de Denigès et en reprenant par le chloroforme auquel on ajoute un peu de chlorure de zinc ammoniacal; on obtient ainsi une liqueur de couleur chartreuse avec reflets fluorescents verts et roses caractéristiques.

On peut affirmer que si on trouve de l'urobiline dans les urines et dans les matières fécales, on en trouvera aussi dans le sérum sanguin. Mais ici il faut se mettre dans des conditions spéciales : il faut opérer sur 10 centimètres cubes de sérum sanguin, se mettre dans l'obscurité et diriger sur le tube qu'on examine un rayon de lumière intense, par exemple celui donné par une lampe Nernst enfermée dans une boîte de métal noir percée d'un petit trou. On rend, par cet artifice, évidente la fluorescence qu'on aurait méconnue ou seulement soupçonnée en examinant le tube en pleine lumière.

Chez tous les malades qui nous ont donné la réaction de l'urobiline dans les urines, nous l'avons retrouvée dans les matières fécales et dans le sang.

Nous sommes donc en droit de penser que l'urobiline n'est pas localisée dans tel ou tel organe mais que c'est un pigment qui, lorsqu'il existe, est répandu dans tout l'organisme.

Chez tous les malades présentant le syndrome urobilinique, nous avons trouvé des signes évidents d'insuffisance hépatique : le sang contenait ou ne contenait

pas du pigment biliaire libre, autrement dit la réaction de Gmelin, était inconstante. Le plus souvent on trouvait une cholémie normale. Mais chez tous nos malades, la glycosurie alimentaire était positive, prolongée et intermittente. De même l'épreuve du bleu de méthylène donnait une élimination retardée, prolongée et intermittente. Ces deux signes sont pathognomoniques de l'insuffisance hépatique. Nous ne reviendrons pas sur la symptomatologie générale de ces cas d'insuffisance hépatique. Nous voulions simplement signaler en passant ce fait intéressant que l'urobiline est un pigment général de l'organisme; elle existe toujours avec l'insuffisance hépatique.

L'insuffisance hépatique est rarement primitive. Elle est souvent secondaire à une affection splénique et c'est ainsi que nous arrivons à l'ictère congénital splénomégalique. C'est surtout au cours de cet ictère que les malades ont des crises vésiculaires douloureuses qui rappellent les crises de colique hépatique. Nous avons déjà parlé de l'observation princeps de Minkowski. Depuis on a noté bien souvent les crises douloureuses vésiculaires. Nous-même connaissons un cas où la douleur vésiculaire a nécessité l'ablation de la vésicule.

Dans l'observation de Minkowski on a trouvé des pigments hépatiques.

De ce rapide exposé de quelques constatations nouvelles dans la lithiase biliaire et des caractères de la lithiase pigmentaire, nous pouvons retenir les faits suivants :

Il y a une lithiase bruyante et une lithiase silencieuse,

une lithiase qui appelle l'attention par des coliques hépatiques fréquentes, répétées, et une lithiase qui reste à tel point latente qu'il n'est pas rare de trouver à l'autopsie des calculs qui ne s'étaient, pendant la vie, manifestés par aucun symptôme clinique. A quoi est due cette différence symptomatologique?.

Si on examine les calculs et la paroi des vésicules à l'autopsie, on voit que les calculs latents sont presque toujours des calculs de cholestérine et que les vésicules qui les contiennent ne présentent pas trace d'inflammation actuelle, pas de reliquat d'inflammation passée.

Or depuis longtemps (Dupré) on sait le rôle que l'infection joue dans la colique hépatique. Elle se traduit par une légère élévation thermique et une réaction générale plus ou moins vive. Les examens anatomiques prouvent qu'elle est souvent marquée dans la vésicule. En somme, on ne peut plus considérer la colique hépatique comme une simple douleur, conséquence d'un trouble mécanique; elle est l'expression d'un certain degré de cholécystite ou d'angiocholécystite.

Si cette réaction inflammatoire manque, un calcul biliaire pourra se développer pendant de longues années dans la vésicule biliaire sans qu'il puisse être diagnostiqué et ainsi s'expliquent les surprises d'autopsie.

CHAPITRE IV

PATHOLOGIE COMPARÉE

La lithiase biliaire est beaucoup moins fréquente chez les animaux que chez l'homme. Elle n'est guère étudiée que chez les animaux domestiques. Il est exceptionnel que cette affection se manifeste pendant la vie par des coliques calculeuses. Ce n'est guère que chez le bœuf et le chien qu'on arrive à diagnostiquer les coliques hépatiques caractérisées.

Tous les auteurs qui ont étudié la question, reconnaissent que les bovidés sont l'espèce la plus frappée par la lithiase biliaire. Le cheval est considéré comme fréquemment atteint par Hutyra et Marck, rarement par Cadéac, par Friedberger et Fröhmer. Tandis que le chien viendrait en deuxième ligne par ordre de fréquence pour ces derniers, il ne présenterait que rarement des calculs d'après Hutyra et Marck.

On rencontre quelquefois des calculs chez le porc, le mouton et le chat. Kitt a trouvé une fois un calcul de la vésicule chez la poule. Quant aux petits animaux de laboratoire : lapins, cobayes, les auteurs vétérinaires classiques n'en parlent pas.

Sur 35 autopsies de lapins et 67 autopsies de cobayes que nous avons pratiquées en examinant les voies bi-

liaires et la vésicule, nous n'avons jamais trouvé aucun calcul ni même aucune concrétion visible à l'œil nu. Aussi l'opinion de Cadéac qui fait dans une certaine mesure dépendre la formation de calculs biliaires de la présence d'une vésicule biliaire nous paraît-elle devoir entraîner de sérieuses restrictions.

Les causes générales de la lithiase biliaire se rapprochent de celles qu'on observe chez l'homme. On a noté la fréquence de calculs chez les animaux âgés, chez les sédentaires : chevaux gardés longtemps à l'écurie par exemple, chez les animaux obèses suralimentés. Quant aux calculs eux-mêmes, ils présentent un aspect différent suivant les espèces.

Chez le cheval, les calculs biliaires se présentent sous des aspects très variés : il y en a de verts plus ou moins foncés, de blanchâtres, de jaunâtres, de brun-jaunâtres et leurs diverses couches peuvent même présenter des colorations différentes.

Leur forme est ovalaire, ramifiée, cylindrique, cubique quand ils sont multiples. Parfois on observe des cylindres tubulés de l'épaisseur du doigt, incrustés sur la paroi du canal biliaire et remplis à leur intérieur d'une bile épaissie par des grumeaux.

Leur surface est tantôt unie ou irrégulière, tantôt lisse ou raboteuse, tantôt crevassée (calculs mûriformes). Ces calculs sont parfois taillés à facettes par suite de leur pression réciproque. Ces sortes de cubes quelquefois bien réguliers peuvent ressembler à des dés à jouer (Jabelot).

La consistance des cholélithes est très faible. Leur densité n'est que de 1,23. Il est facile de les écraser entre les doigts et plongés dans de l'eau, ils surnagent quand ils sont desséchés.

Ils sont parfois très nombreux et d'un volume considérable. Birnbaum en a trouvé 400 de la grosseur d'un pois; Köhne en a compté 100 chez un cheval mort de pneumonie et dont le foie calcifié rempli de tubercules pisiformes pesait 25 livres. Dieckerhoff en a observé plusieurs fois 3 à 5 de la grosseur d'une noisette. On en a signalé de la grosseur d'une pomme. Rigat en a recueilli 90 dans les canaux hépatiques et le cholédoque d'un vieux cheval.

Leur poids peut atteindre 107 grammes (Dupuy et Prince); 320 grammes (Bourgoin). Ils ont ordinairement la grosseur d'une tête d'épingle ou d'un pois.

Furstenberg a vu d'après ses analyses que ces calculs se composent de chaux, de mucus, de graisse, des matières colorantes de la bile. Ils sont constitués en somme par tous les principes de la boue biliaire.

Si on fait une coupe d'un calcul biliaire de cheval, on peut y reconnaître des alvéoles vides ou remplis de graisse saponifiée. Au centre, on trouve un noyau brun ou noirâtre renfermant des cellules épithéliales, des microbes, des fragments de parasites, le plus souvent un fragment de distome. A la périphérie, trois couches concentriques d'inégale épaisseur; la cholestérine forme à la surface du noyau central une couche mince; elle est recouverte elle-même à son tour d'une couche pig-

mentaire ou calcaire ou le plus souvent d'une couche à la fois pigmentaire et calcaire.

L'éther, le chloroforme ou le xylol mettent en évidence en dissolvant la cholestérine et les pigments un squelette de concrétion formé par un mélange de substances albuminoïdes et de sels calcaires. Si on dissout ces sels calcaires par un acide fort, l'acide chlorhydrique par exemple, on isole complètement le squelette albuminoïde.

La présence de calculs dans les canaux biliaires amène la dilatation des canaux obstrués, l'inflammation catarrhale, puis la cirrhose du foie.

Le foie lithiasique du cheval peut atteindre le poids de 17 kilogrammes, mais la bile continue à se déverser par les canaux avoisinants.

Chez le bœuf, les calculs biliaires sont vert foncé, jaunâtres, orangés ou blancs suivant qu'ils sont plus ou moins riches en cholestérine, graisse, mucus, pigments, carbonate et phosphate de chaux et de magnésie, en matières résineuses. On ne trouve jamais chez ces animaux de calculs biliaires composés exclusivement de cholestérine; au contraire, il n'est pas rare de trouver chez le bœuf des calculs formés presque exclusivement de bilirubine. Les pigments du bœuf peuvent sous l'influence de la dessication prendre une coloration rouge sang.

Dans les calculs biliaires du bœuf, Maly a trouvé de 25 à 45 p. 100 de bilirubine. La matière organique qui forme le squelette du calcul en constitue une des parties

les plus importantes, ce qui est un peu particulier à la lithiase des bovidés.

Ces calculs spontanément ou après avoir été traités par la potasse caustique répandent une odeur de musc souvent très prononcée. Leur densité varie suivant leur composition; elle est de 1,040 à 1,237, et leur poids peut s'élever à 250 grammes. Ce poids diminue quelquefois de moitié sous l'influence de la dessication comme l'a bien montré Charlot.

Les calculs se présentent parfois sous un état granuleux et leur volume est comparable à celui d'un grain de chènevis; ils peuvent former du sable biliaire, des dépôts sédimenteux, de la boue biliaire.

Ces grains noirs ou verdâtres adhérents à la muqueuse, faciles à écraser, sont composés de flocons muqueux de bilirubinate de chaux déposés dans les cellules épithéliales encore reconnaissables au microscope. On admet que c'est là la première phase des concrétions biliaires. Celles-ci grossissent et constituent de distance en distance, sur la paroi de la vésicule, des nodules sphériques, ellipsoïdes, de la grosseur d'un grain de maïs à celle d'une noix. La muqueuse tout entière se recouvre souvent d'une coque de sous-phosphate de chaux et de carbonate de chaux contenant également des traces de phosphate de magnésie, de ferroxyde; ce sédiment est disposé en plaques squameuses.

La vésicule biliaire peut arriver à être remplie par ces couches stratifiées ou par une agglomération de calculs souvent soudés entre eux de façon à ne faire qu'une seule masse.

Le processus lithiasique peut atteindre le canal cystique, tout le cholédoque, les canaux hépatiques et, dans une certaine mesure, retentir sur les voies biliaires intra-hépatiques. On trouve dans ces cas, à la coupe, un foie couleur jaune d'ocre où les canalicules sont obstrués par de véritables petits calculs en miniature et où les cellules du foie sont bourrées de pigments. Parfois, la calcification du canal hépatique empêche la communication entre un foie sain et une vésicule biliaire distendue et obstruée. Le canal cholédoque peut acquérir les dimensions de l'intestin grêle et les calculs, en s'enkystant dans la vésicule biliaire, lui donnent une disposition cloisonnée qui les isole quand ils sont multiples. Les calculs volumineux sont susceptibles de provoquer l'abaissement ou la rupture de la vésicule biliaire comme l'ont vu Lafon, Chassaing, Proger.

L'écoulement de la bile dans la cavité péritonéale engendre une péritonite aiguë diffuse, mais cette complication manque quand la bile est aseptique, ce qui est très fréquent dans la lithiase du bœuf.

Les calculs biliaires sont normalement aseptiques. Les ensemencements, tout au moins en milieu aérobie, les seuls à peu près qui aient été pratiqués par les vétérinaires, sont presque toujours négatifs. L'étude des anaérobies dans la bile et les calculs des bovidés ne semble pas avoir été faite. Il est d'ailleurs extrêmement difficile de se procurer des calculs biliaires de bovidés, car ces formations sont jalousement recueillies aux abattoirs étant donné le prix élevé auquel on les vend

pour la fabrication de certaines substances colorantes (3 fr. 40 le gramme).

Chez le mouton, on n'a jamais constaté de gros calculs, mais chez les sujets atteints de distomatose ayant déterminé un catarrhe chronique des voies biliaires il peut se former des dépôts mous, troubles et d'un brun jaunâtre, rougeâtre, verdâtre et noirâtre et des incrustations dures grises qui recouvrent la muqueuse. Celles-ci sont disposées en plaques granuleuses ou se détachent sous forme d'un véritable cylindre, parfois très adhérent.

Selon Brueckmuller, ces concrétions sont constituées par du carbonate de chaux et du mucus biliaire sans pigments.

Chez le porc, les calculs n'offrent rien de particulier. Ils sont petits, rugueux, à facettes, du poids de 3 à 5 grammes, parfois très nombreux à l'intérieur de la vésicule.

Chez le chien et le chat, les calculs biliaires sont verdâtre foncé, du volume d'un pois ou d'une petite noisette. On les trouve dans la vésicule et les canaux biliaires.

En somme, au point de vue général, il faut distinguer chez les animaux deux espèces de calculs :

1° Les concrétions à base de sels calcaires qui se déposent sur les parois des gros et des moyens canaux biliaires ainsi que sur celles de la vésicule, les incrustent et en diminuent le calibre ou la cavité.

2° Les véritables calculs biliaires semblables à ceux

de l'homme mais à prédominance de pigments, surtout de bilirubine.

Chez les animaux, surtout chez le bœuf, la cholestérine n'entre que d'une façon accessoire dans la composition des calculs. Elle se dépose sous forme d'une coque périphérique autour de noyaux pigmentaires.

Enfin, un point intéressant à signaler est la formation fréquente de calculs autour d'un distome. Le développement autour d'une vésicule hydatique a été vu chez un mouton.

Donc, d'une façon générale, voici les caractères des calculs biliaires chez l'animal :

Latence;

Gros volume anormal;

Forme en cylindre creux avec incrustation de la paroi.

Prédominance chimique de pigments, surtout de bilirubine.

Il est remarquable que ces animaux qui font surtout des calculs pigmentaires et seulement d'une façon accessoire des calculs de cholestérine ont dans le sang un taux de cholestérine bien inférieur à celui de l'homme.

En effet, Grigaut a dans un travail récent entrepris le dosage de la cholestérine dans le sang de différents animaux et a trouvé les résultats suivants :

	Nombre d'animaux examinés.	Taux moyen de la cholestérinémie en grammes.	Chiffres extrêmes trouvés en grammes.
Lapin.	10	0,28	0,15 — 0,38
Rat.	7	0,34	0,24 — 0,45

Cobaye	10	0,40	0,22 — 0,50
Ovidés (mouton et chèvre)	46	0,65	0,50 — 0,93
Equidés (cheval et âne). .	43	0,80	0,48 — 1,40
Suidés (porc)	48	1 »	0,38 — 1,60
Bovidés (bœuf).	52	1,30	0,40 — 2,30

Voici les conclusions que Grigaut tire de ces examens :

Ce qui frappe immédiatement à l'inspection de ce tableau, c'est de voir que *les animaux non carnivores possèdent un taux moyen de la cholestérinémie plus faible que le taux humain.* Egale environ aux deux tiers du chiffre humain pour les bovidés et les suidés, à la moitié pour les ovidés et les équidés, la teneur en cholestérine du sérum est encore plus faible chez les rongeurs, où elle n'atteint qu'environ le quart et même le cinquième de la teneur du sérum humain.

Ici, comme chez l'homme, la cholestérinémie peut subir des variations comme en témoignent les chiffres indiqués dans le tableau ci-dessus. Ces variations, faibles et rares chez les ovidés et les équidés, sont plus sensibles chez les suidés et les bovidés. Chez ces derniers, il n'est pas rare de voir le chiffre de la cholestérinémie descendre jusqu'aux environs de 0 gr. 50 et même 0 gr. 40, mais ces diminutions portent presque exclusivement sur les animaux âgés et surmenés, tandis que les autres présentent le plus souvent un taux supérieur au taux moyen. Le tableau suivant qui donne le taux moyen de la cholestérinémie chez les bovidés, montre bien ces divergences :

	Nombre d'animaux examinés.	Taux moyen de la cholestérinémie en grammes.	Chiffres extrêmes trouvés en grammes.
Taureau.	15	1,14	0,40 — 1,70
Bœuf.	13	1,16	0,47 — 2,30
Veau	12	1,46	0,90 — 1,60
Vache.	12	1,59	1,15 — 1,80

Parallèlement à cette diminution du taux de la cholestérine dans le sang, il est intéressant de connaître la constitution chimique de la bile vésiculaire des bovidés. On voit notamment que les sels biliaires sont relativement en quantité plus considérable que chez l'homme et que si le taux d'ensemble des lipoïdes est à peu près le même que celui qu'on constate dans la bile vésiculaire normale de l'homme, le taux de la cholestérine est notablement inférieur; par conséquent, chez les bovidés, l'hypocholestérinémie correspond à un faible taux de cholestérine dans la bile. Il y a là un rapport intéressant à signaler, car quelle que soit la cause, alimentation ou autre, de la faible teneur du sérum sanguin en cholestérine, l'état chimique de la bile reflète celui du sang.

A titre documentaire, nous donnons le dosage moyen de la bile vésiculaire des bovidés tel qu'il résulte des 49 examens pratiqués tout récemment par Daniel Brunet et Rolland (*Soc. de Biologie*, 21 octobre 1911). Les chiffres de ce tableau donnent les quantités rapportées au milligramme :

Contenu des vésicules	395cc	à	630cc
Densité à 17°	1.024	à	1.027
Extrait. dans le vide	90,30	à	90,50
Extrait à 100°	88,50	à	92,50
Extrait à 110°	86,80	à	89,60
Cendres	12,50	à	14,30
Chlorures en Nacl	2,38	à	2,68
Azote total	2,5	à	2,5
Fer	0,016	à	0,018
Résidus gras	27,80	à	28,80
Sels biliaires (tauro et glycocholate)	15,30	à	15,80
Nucléoprotéïde biliaire	1,15	à	2,25
Lipoïdes	1,100	à	2,130
soit :			
Cholestérines	0,410	à	0,813
Lécithines et savons neutres	0,690	à	1,317

CHAPITRE V

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous comprendrons sous ce titre, les renseignements que peuvent nous donner les examens macroscopiques et microscopiques portant sur les calculs biliaires, la vésicule, les canaux biliaires, le foie des lithiasiques. Nous examinerons aussi les caractères physiques et chimiques de la bile normale, de la bile pathologique et en particulier de la bile des lithiasiques. Enfin nous verrons les renseignements que peut nous fournir la bactériologie, soit par examen direct des calculs et de la bile, soit par action temporaire des microbes sur la bile et les calculs.

I. — Calculs biliaires.

Les calculs biliaires sont fréquemment découverts au cours des autopsies. On en trouve presque constamment chez les individus ayant présenté pendant leur vie le syndrome de la colique hépatique. Mais il n'est pas rare de découvrir, au hasard d'autopsies faites sur des cadavres de malades n'ayant jamais souffert de leur foie, des calculs dans la vésicule.

K. Pel admet que les calculs latents représentent

10 p. 100 des cas de lithiase. Halk donne le chiffre de 29 p. 100. A Amsterdam, on trouverait dans plus de 20 p. 100 des autopsies de vieilles femmes des calculs dans la vésicule. Pour Riedel, sur un million de lithiasiques allemands vérifiés par l'examen *post mortem*, on trouverait seulement 100.000 observations de colique hépatique. D'après les statistiques de Naunyn, il y aurait chez les adultes 1 lithiasique sur 10 hommes, 1 lithiasique sur 4 femmes. Neil Macphatter, de Manhattan, donne le chiffre de 12 à 20 p. 100 des sujets âgés.

D'après les autopsies, on trouve le pourcentage suivant chez le cadavre :

Hiller	Munich	7,5
Munk	—	5,1
Peters	Kiel	5
Poulsen	Copenhague	3,8
Roth	Bâle	10,9
Schröder	Strasbourg	12,5

soit un pourcentage total de 7,6 p. 100.

Les auteurs donnent toujours l'âge de 40 à 60 ans comme celui de la lithiase en général et celui de la lithiase latente en particulier.

Les calculs provenant d'opérations sur les voies biliaires deviennent de plus en plus fréquents. Les statistiques des opérateurs américains, celles de Kehr, de Fink en Allemagne, celles de Quénu en France, celles des frères Mayo en Amérique pour ne citer que les principales, portent sur des milliers de cas. Les observations de ces chirurgiens nous sont précieuses, car elles

nous donnent tous les renseignements possibles sur la situation exacte des calculs dans la vésicule, dans le cholédoque ou dans les canaux biliaires. C'est grâce à elles que l'on a pu préciser la symptomatologie exacte de la lithiase et rapporter à cette maladie des cas qui auraient été jadis méconnus.

Enfin, au point de vue anatomo-pathologique, nous avons pu examiner des calculs, pour ainsi dire vivants, et n'ayant subi en aucune façon le contrecoup des altérations cadavériques.

C'est grâce aux chirurgiens que le rôle des calculs du cholédoque et celui de la boue biliaire a pu être apprécié. Certains caractères de formation des calculs ont été pris sur le fait au cours d'une cholécystostomie.

Le mode de récolte des calculs biliaires le moins intéressant est certainement celui qui consiste à les rechercher dans les fèces. Les calculs sont forcément altérés, souvent modifiés dans leur forme par leur passage à travers le cholédoque et le tube digestif, dans leur composition par l'action des sécrétions intestinales peu actives à la vérité; enfin l'examen bactériologique de ces concrétions n'a aucune valeur par suite de leur séjour souvent prolongé en milieu septique.

Les calculs expérimentaux feront l'objet d'une étude particulière.

Au point de vue morphologique, les calculs biliaires sont très divers. La première idée des auteurs qui se sont intéressés à ces formations a été de les grouper d'après leur forme, leur couleur, leur nombre. D'après ces seuls caractères on a depuis longtemps décrit deux

espèces de calculs d'aspect très différent. L'une comprend de grosses concrétions solitaires ou au nombre de 2 ou 3, allant du volume d'un haricot à celui d'un œuf, de coloration jaunâtre, analogue à du sucre candi, de surface lisse ou plus souvent verruqueuse ; sur la surface de section passant par le centre on trouve une double constitution stratifiée et rayonnée, formée d'une part par des cercles concentriques clairs ou brunâtres, de l'autre par des rayons brillants.

L'autre groupe est constitué par des calculs petits, nombreux, de forme irrégulière, s'emboîtant les uns dans les autres et présentant par suite plusieurs facettes. La surface est lisse, la couleur vert noirâtre; la surface de section montre une structure irrégulière, mais manifestement orientée autour d'un noyau central de forme et de dimension variables, souvent remplacée par une petite cavité à bords étoilés.

Cette division purement morphologique est restée à la base de la classification des calculs biliaires. Les gros calculs jaune clair sont les calculs de cholestérine. Les calculs à facettes de coloration verdâtre sont les calculs pigmentaires.

Mais en regardant les choses de plus près, en étudiant la structure et la constitution chimique des calculs, on a trouvé de plus en plus des formes mixtes où cholestérine, pigments, sels de chaux, matières organiques étaient associés dans des proportions variables.

Boysen distingue quatre classes :

1° Calculs de cholestérine;

2° Calculs à facettes;

3° Calculs de cholestérine stratifiés ;

4° Calculs pigmentaires.

Ritter subdivise encore plus, se basant surtout sur la constitution chimique. D'après la proportion centésimale des trois substances principales qui entrent dans la composition des calculs : cholestérine, matières organiques (pigments, mucine, débris cellulaires, etc.) et matières inorganiques (sels de chaux surtout), Ritter décrit huit ordres de calculs biliaires dont le tableau suivant rend compte :

	1re classe	2e classe	3e classe	4e classe	5e classe	6e classe	7e classe	8e classe
Cholestérine	98,1	97,1	70.6	64,2	81,4	83,4	traces	0
Matières organiques	1,5	2,1	22,9	27,4	15,4	12,4	75,2	18,1
Matières inorganiques	0,4	0,5	0,5	8,4	3,2	3,3	24,8	81,9

Les examens de Ritter ont porté sur 200 vésicules.

Aschoff et Bacmeister font deux grandes classes de calculs d'après leurs théories pathogéniques basées sur l'anatomie pathologique, la chimie et l'expérimentation.

Il y a d'une part un calcul primitif, qui se développe dans la vésicule de stase, sans infection, par simple précipitation de la cholestérine dans la bile et cristallisation d'un centre amorphe : c'est le *calcul de cholestérine radiaire*. Ce calcul s'accroît lentement et reste latent

jusqu'au jour où il s'engage dans le cholédoque et détermine une colique hépatique.

A l'occasion de cette colique hépatique, ou pour toute autre cause, la vésicule s'infecte. Les sels de chaux se déposent en même temps que la cholestérine se précipite. Le calcul radiaire primitif s'accroît par adjonction de couches stratifiées de cholestérine et de chaux, formant une première variété de calculs mixtes. Une deuxième variété est constituée par l'addition à la cholestérine et à la chaux de pigments biliaires.

Enfin, à ces calculs qui dérivent en somme du calcul de cholestérine primaire, il faut opposer les calculs pigmentaires formés de bilirubinate de chaux et tributaires d'une inflammation aiguë.

Pour Naunyn, il n'y aurait pas lieu de distinguer différentes formes de calculs biliaires au point de vue pathogénique, toutes ayant la même origine : l'infection. Les concrétions biliaires, diverses par leur aspect, seraient des stades ou des formes d'évolution différentes d'un même processus.

C'est de cette théorie que découlent les descriptions de M. Gilbert et de ses élèves qui ont cherché à mettre en lumière le rôle de l'infection dans la formation de tous les calculs.

Sans insister davantage sur les difficultés de classification des calculs biliaires, voyons quels en sont les principaux caractères.

Nous étudierons séparément les calculs de cholestérine et les petits calculs pigmentaires. Pour en bien voir la structure, il faut les couper.

Cela se fait facilement sur un calcul frais que l'on peut couper par le milieu à l'aide d'un bistouri ou d'un rasoir. L'opération est plus délicate sur un calcul sec, car il éclate souvent et se brise en plusieurs fragments. Il faut alors le scier avec une scie très fine, ou en user la moitié à la meule. Mais on obtient ainsi de mauvaises surfaces de section. Le meilleur procédé est de prendre un couteau bien aiguisé, de le chauffer légèrement et de couper lentement, mais on fait fondre la cholestérine.

Pour certaines recherches, il peut être bon d'avoir des coupes transparentes. Elles sont très difficiles à obtenir, la matière du calcul étant mollasse au centre lorsqu'il est frais et trop friable lorsqu'il est sec.

1° Calculs de cholestérine. — Ces calculs que Boysen appelle *Solitäre Steine*, tellement il est rare d'en trouver plusieurs dans une vésicule, sont les plus intéressants des calculs biliaires. Ils dépassent rarement le nombre de 4 dans la même vésicule. Le plus souvent, ils sont uniques. Ils constituent presque tous les calculs qu'on trouve enclavés dans le cholédoque.

Leur volume peut être considérable, témoin ce calcul trouvé par Nehrkorn en 1908 dans une vésicule et qu'il publia comme étant le plus volumineux encore découvert.

Il donne les chiffres suivants :

Longueur	11	centimètres.
Largeur	4	—
Circonférence maxima	13	—
Poids sec	101	grammes.

Presque au même moment, K. Mizoguchi trouvait dans la statistique japonaise du Professeur Ohmari de Fukuoka l'observation d'un calcul du cholédoque qui aurait eu 15 centimètres de long et aurait pesé 167 grammes. Ce calcul était entièrement formé de cholestérine.

Dans les cas habituels les calculs de cholestérine, ont la dimension d'un haricot, d'une noisette, d'une petite noix.

Leur forme est en général assez régulièrement ovoïde. Toutefois, M. Chauffard a montré que les calculs du cholédoque avaient souvent une forme allongée et étaient formés de deux parties : une partie ovoïde, située le plus près de l'orifice intestinal du cholédoque et constituant le calcul primitif; une partie juxta-hépatique et formée par des strates représentant le dépôt successif de la cholestérine apportée par la bile.

La surface des calculs de cholestérine est presque lisse au moment où on les prélève dans la vésicule. A mesure que le calcul se dessèche, on voit la surface devenir granuleuse, verruqueuse parfois. Cela est dû à ce que la concrétion contient de l'eau répartie inégalement.

Celle-ci en s'évaporant amène une rétraction inégale de la surface du calcul, qui se plisse et prend cet aspect granuleux très spécial qui fait ressembler certains calculs de cholestérine aux boules de gomme jaunâtre vendues par les épiciers.

Sur les coupes, les calculs de cholestérine présentent deux portions distinctes :

a) Un centre amorphe d'où partent des travées cristallines radiaires formées de cholestérine pure.

b) Une zone périphérique, souvent translucide, sans structure particulière, d'autres fois formée de cercles concentriques plus ou moins imbriqués.

Cette structure stratifiée témoigne de l'accroissement radiaire du calcul.

Les cercles concentriques sont généralement formés de sels calcaires.

Dans sa forme primitive, le calcul de cholestérine serait pour Aschoff et Bacmeister absolument pur. Le centre amorphe, au point de vue physique et chimique, est formé par de la cholestérine. Cependant il n'est pas rare d'y trouver du pigment, des débris épithéliaux, des microbes.

Les rayons brillants qui vont vers la périphérie sont constitués par de la cholestérine cristallisée. Entre les rayons, une infiltration, calcaire dans les calculs purs, de pigment dans les calculs mixtes, est, d'après les recherches d'Aschoff, d'origine secondaire.

Pour d'autres, les rayons de cholestérine seraient secondaires et le calcul de cholestérine dériverait d'un noyau de cristallisation pigmentaire ou albumineux.

Quoi qu'il en soit, si on traite ces calculs par du xylol, de l'éther, de l'alcool, de l'acide acétique, ou mieux de l'acide chlorhydrique léger, on dissout la cholestérine, les pigments, les sels de chaux et on ne retrouve plus que le squelette du calcul formé d'un réseau plus ou moins net de matières albuminoïdes.

Si on traite une coupe de calcul mixte par le xylol et

l'éther, on est frappé par le contraste entre la portion centrale, presque entièrement dissoute et la périphérie où les sels calcaires subsistent; dans cette région, la destruction de la cholestérine rend plus évident encore l'aspect stratifié.

De ces différences d'aspect et de structure on peut déduire un triple processus de formation pour les calculs de cholestérine :

1° Le calcul est formé de cholestérine amorphe.

2° La cholestérine se cristallise suivant une orientation radiaire.

3° Les sels biliaires, et surtout la chaux se déposent sur le noyau central, suivant le point déclive, obéissant en somme à la force de la pesanteur dans la vésicule, à la force du courant dans les canaux biliaires.

D'une façon générale, les calculs de cholestérine sont stériles. L'examen direct et les ensemencements sont négatifs, dans la plupart des cas sauf lorsque la bile de la vésicule est infectée. D'ailleurs, si on met un calcul de cholestérine stérilisé dans une culture d'Eberth par exemple, au bout d'un temps relativement court on voit le calcul être pénétré par des bacilles qui vont former amas au centre.

Nous reviendrons sur cette question du rôle de l'infection dans la lithiase.

2° Calculs pigmentaires. — Les calculs pigmentaires sont communs. Ils sont toujours multiples, souvent très nombreux. Boysen en a trouvé jusqu'à 575 dans la même vésicule. Généralement on en compte de 30 à 40.

Il est rare de trouver un gros calcul pigmentaire solitaire. Dans ce cas, il résulte généralement, comme en témoigne la coupe, d'une agglomération de petites concrétions soudées dans une coque commune.

Etant donné leur grand nombre, les calculs pigmentaires sont généralement petits. La dimension la plus commune est celle d'un petit pois.

Ces calculs sont déformés par pression réciproque. Ils sont polyédriques, irréguliers, présentent des facettes par lesquelles ils s'emboîtent et se correspondent intimement. La plupart sont irrégulièrement cubiques. Certains sont aplatis en petites lamelles à angles émoussés. Parfois ils ont une surface verruqueuse. Lorsqu'on ouvre une vésicule contenant ces graviers nombreux, la plupart en tombe facilement; quelques-uns adhèrent à la paroi dans laquelle ils sont comme incrustés et il faut les extraire avec l'ongle ou la pointe du scalpel.

Quand on prend ces calculs dans une vésicule vivante, ils sont noirs. Après un court séjour à l'air, ils s'éclaircissent et deviennent verdâtres.

Leur consistance est variable. Certains sont très mous, s'écrasent, forment dans le fond de la vésicule une sorte de boue biliaire. Il est bon, pour se rendre compte qu'il s'agit d'une boue formée de petits calculs, de fixer par des liquides durcissants, formol en particulier, la vésicule et son contenu. On peut ainsi juger de la structure exacte des calculs et de leurs rapports avec les parois vésiculaires. Il faudra dans ces cas examiner avec soin les canaux hépatiques et remonter jusqu'aux principales voies biliaires intra-hépatiques. On y trouve

fréquemment des concrétions de petit volume qui sont le début de ces calculs pigmentaires qui s'accroissent dans la vésicule.

D'autres fois ces formations sont dures.

Cette différence de consistance tient à une différence de constitution chimique. Les calculs mous sont presque purement pigmentaires ; les calculs durs contiennent des sels de chaux. Puis ils sont durs, plus ils sont riches en calcaire.

Chimiquement, ces calculs sont formés de pigments biliaires, bilirubine surtout, biliverdine beaucoup moins; de chaux sous forme de glycocholate et de taurocholate principalement, de carbonate de chaux très rarement et de matières albuminoïdes en petite quantité. Ces albumines proviennent soit de la bile (mucine), soit de l'épithélium biliaire. Elles contiennent, comme pour les calculs de cholestérine, un réseau dans lequel se dépose le pigment. Secondairement, si ces calculs pigmento-calcaires séjournent longtemps dans la vésicule, ils peuvent s'entourer d'une coque de cholestérine et être plus ou moins pénétrés par cette substance. C'est là sans doute l'origine de certains calculs mixtes de cholestérine et de pigments.

Parmi les calculs pigmentaires,il en est qui doivent être particulièrement signalés, ce sont les calculs qu'on rencontre dans l'ictère splénomégalique.

On sait que les observations d'ictère congénital splénomégalique sont toutes calquées sur le même type. D'une façon presque constante, on note des douleurs vésiculaires ayant presque le type de la colique hépa-

tique. Minkowski, dans son observation classique, a trouvé des calculs vraisemblablement pigmentaires dans la vésicule et les canaux biliaires extra-hépatiques. De plus il dit avoir vu dans les canaux biliaires intra-hépatiques des amas de pigment ocre-brun.

Ces cas sont à rapprocher de ceux où on trouve des concrétions de pigment d'origine hépatique comme dans certaines cholécystites guéries, ou à la suite d'expériences.

3° Calculs mixtes. — Les calculs mixtes sont composés de cholestérine et de sels calcaires, ou de cholestérine et de pigments, ou de ces trois substances associées.

Tantôt ils sont peu nombreux, ovales, ronds ou cylindriques, de taille moyenne ou grande.

Tantôt on en trouve un grand nombre de petits et alors ils réalisent le type à facettes.

Il n'est pas rare, comme dans une des observations qu'on trouvera plus loin, de voir dans une vésicule enflammée un, deux ou trois calculs de grande dimension, à centre cholestérinique et à coque calcaire, des calculs moyens cholestérino-pigmentaires et de tout petits calculs, allant jusqu'à la boue biliaire, formés presque uniquement de pigments. Alors que les gros et moyens calculs sont durs et organisés avec un noyau central, des couches périphériques concentriques et une ébauche parfois de structure radiée, les petits calculs sont mous, amorphes, formés d'un centre pigmentaire et de couches d'enveloppe constituées par du pigment et des sels de chaux. Nous verrons que le processus de

formation de ces calculs divers contenus dans une vésicule actuellement ou anciennement enflammée est très différent.

II. Les vésicules et les voies biliaires lithiasiques.

L'étude morphologique et chimique des calculs biliaires nous a montré des types divers de lithiase. Nous avons pu supposer que ces calculs d'apparence, de structure, de composition différentes répondaient à des processus de formation différents.

Voyons si la vésicule dans laquelle on trouve ces calculs reste toujours la même.

L'étude anatomo-pathologique et histologique de la vésicule et des canaux biliaires a été très minutieusement faite dans ces dernières années. C'est surtout depuis que la lithiase est entrée dans le cadre chirurgical que les examens des parois de la vésicule se sont multipliés.

Le travail le plus complet fait sur cette question est celui d'Aschoff et Bacmeister; ils ont en 1909 publié une monographie sur la cholélithiase à laquelle nous avons puisé de précieux renseignements.

Pour bien comprendre les altérations pathologiques observées au cours de la lithiase biliaire, il faut connaître la structure normale de la vésicule.

Histologie normale de la vésicule biliaire.

Sur une coupe de vésicule biliaire normale, on touve quatre couches bien différenciées.

Muqueuse, musculeuse, fibreuse, séreuse.

Certains auteurs ont différencié une cinquième couche qu'ils décrivent sous le nom de sous-séreuse. On arrive mal à la séparer de la couche fibreuse. Pour bien la voir, il faut examiner des coupes de vésicule provenant de fœtus de 8 et 9 mois ou de nouveau-nés. Nous nous occuperons uniquement de la structure de la couche muqueuse. Les autres présentent peu d'intérêt pour la pathogénie de la lithiase biliaire. Nous dirons seulement plus loin un mot de leurs altérations pathologiques.

Chez le fœtus à terme et le nouveau-né, si on prélève la vésicule avec soin et qu'on la fixe sans la vider de son liquide, au formol salé à 5 p. 100 par exemple, qui ne contracte pas trop les éléments, on peut constater, après ouverture et évacuation, que la muqueuse est plissée, surtout vers le fond. Une coupe histologique, passant dans cette région, montre une série de petites dépressions.

L'*épithélium* est constitué par des cellules cylindriques à noyau ovale situé à la base de la cellule. Ce noyau présente un fin réseau chromatique avec des points nodaux bien différenciés. Le protoplasma est clair, très légèrement granuleux. A l'extrémité libre de certaines cellules, on voit un petit amas foncé, ressemblant à des cils agglutinés.

Par endroits se voient des figures de karyokinèse.

De place en place, surtout au niveau du col, grosses cellules caliciformes, en tout point semblables à celles de la muqueuse intestinale. A un faible grossissement,

elles forment comme des lacunes dans la rangée des cellules épithéliales.

Avec un objectif fort, on distingue un protoplasma homogène, très clair.

Sur les coupes colorées au carmin, ces cellules caliciformes sont presque entièrement colorée en rouge, ainsi que la paroi externe des cellules cylindriques. Cela indique que ces cellules caliciformes contiennent surtout de la mucine.

L'épithélium n'a pas de membrane basale distincte. Dans la couche sous-épithéliale on trouve de nombreux lymphocytes ; parfois des amas ayant un aspect lymphoïde peuvent se développer sous l'influence de l'infection. On ne trouve pas de glandes chez le fœtus.

Chez l'adulte, il est impossible de distinguer la limite entre la fibreuse et la sous-séreuse. Il y a épaississement de ces deux tuniques dans la cholélithiase inflammatoire.

La muqueuse est caractérisée par son plissement marqué surtout vers le fond. Pour bien voir cette disposition, il faut fixer les vésicules sans les vider ; sinon la muqueuse s'étale et cela explique que la plupart des classiques aient pu la décrire comme lisse.

Sur les coupes histologiques, on voit que la surface de la muqueuse présente non seulement des dépressions, mais qu'il y a de véritables lacunes limitées de toutes parts par la muqueuse. Au fond de la vésicule surtout, on trouve de petites niches assez profondément enfouies dans la muqueuse et recouvertes par de véritables villosités épithéliales.

Les replis muqueux qui y pénètrent, peuvent simuler de véritables glandes.

L'épithélium est formé de hautes et minces cellules cylindriques; le noyau en forme d'ovale allongé est situé profondément.

Ces cellules contiennent à leur partie libre de petits nodules colorés en rouge par le carmin et qui s'éliminent comme un bouchon muqueux.

Shikinami a décrit une fine striation semblable à des cils agglutinés. Jamais on n'a vu de véritables cils.

On trouve chez l'adulte beaucoup moins de cellules caliciformes que chez le fœtus. Les auteurs ne sont pas d'accord sur la présence de figures de karyokinèse dans les cellules de l'épithélium vésiculaire. Il n'y a pas de membrane basale proprement dite, mais il n'est pas rare d'observer un épaississement de la paroi du pied de la cellule.

Dans la sous-muqueuse, il n'y a que de très discrets amas lymphatiques en dehors des cas d'inflammation. On voit quelques mastzellen.

La tunique musculeuse est formée de faisceaux de fibres lisses séparés par des bandes de tissu conjonctif qui se continuent dans la tunique fibreuse.

L'épithélium de la vésicule est très fragile. Sur les pièces provenant d'autopsies, il est presque toujours altéré et les cellules détachées flottent dans la bile. Quand on peut fixer tout de suite après la mort, on prend sur le fait, par l'examen histologique, un double travail : excrétion d'un bouchon muqueux, absorption de

graisse sous forme de gouttelettes et de pigment en très fines granulations.

A remarquer que cette infiltration graisseuse et pigmentaire ne frappe que certaines cellules à l'exclusion des autres.

Les gouttelettes graisseuses ne sont pour ainsi dire jamais bi-réfringentes. Il s'agit bien là d'un processus vital d'absorption. On peut le démontrer par des coupes à congélation faites immédiatement sur des pièces opératoires. De plus, étant donnée la teneur habituelle en graisse de l'épithélium vésiculaire, si on injecte une émulsion graisseuse (lait, beurre) dans la vésicule, on voit très peu de temps après une surcharge énorme de l'épithélium par des gouttelettes graisseuses qui vraisemblablement viennent de la bile.

Si, par contre, on lie le canal hépatique et qu'on laisse vider lentement la vésicule, on voit les cellules épithéliales perdre leur graisse. Il y a donc là une sorte de phénomène osmotique réglé par la teneur de la bile en graisse.

Dans certains cas, surtout lorsqu'il y a stase biliaire incomplète, les gouttelettes graisseuses sont bi-réfringentes. Proviennent-elles d'une sécrétion de la cellule? C'est ce que nous essaierons de savoir lorsque nous étudierons l'origine de la cholestérine biliaire et son mode d'arrivée dans la vésicule.

Quoi qu'il en soit, lorsque l'épithélium contient des substances graisseuses, elles sont reprises par le système lymphatique qui se charge de les éliminer. Sur les coupes, on voit les lacunes de la muqueuse colorée en vert par la bile doublée de réseaux blancs jaunâtres qui sont des

capillaires lymphatiques dilatés. Par coloration au Sudan III, on voit les petits cryptes muqueux remplis d'une masse rouge foncé. Si on examine des coupes passées au xylol et montées dans le baume, on trouve de grandes cellules épithéliales vacuolaires et ne gardant pour ainsi dire que leurs contours. Normalement et sans artifice, on ne voit jamais passer ces lipoïdes bi-réfringents dans la bile.

Nous avons plusieurs fois recherché la cholestérine dans les parois de vésicules prises à l'autopsie ou retirées à des chiens. Nous fixions immédiatement au formol salé à 5 p. 100, coupions à la congélation. Nous avons examiné les coupes au microscope polarisant; nous en avons coloré au Sudan III et au Nilblau. Nous n'avons trouvé que de rares gouttelettes bi-réfringentes de cholestérine. D'autre part, la bile retirée de ces mêmes vésicules contenait toujours une quantité de gouttelettes bi-réfringentes de cholestérine, et des croix de polarisation très nettement visibles aux nicols croisés; les rares gouttelettes de cholestérine vues sur les coupes de muqueuse vésiculaire n'étaient pas dans les cellules, mais accolées aux cellules épithéliales baignées de bile. Nous ne pouvons en effet enlever toute la bile sans détruire ou altérer la couche épithéliale fragile de la muqueuse. Par conséquent, nous admettons qu'il n'y a normalement pas de cholestérine dans l'épithélium biliaire normal. C'est aussi l'opinion d'Aschoff et Bacmeister; d'après eux, la vésicule ne secrète pas de cholestérine. Chez plusieurs chiens, ils ont réséqué le cystique et vidé la vésicule. Celle-ci se remplit assez

rapidement, mais ne contient ni cholestérine, ni pigments, ni sels biliaires. On n'y retrouve que du mucus plus ou moins épais.

Mocquot est arrivé aux mêmes résultats en réalisant artificiellement l'occlusion des voies biliaires. Lorsqu'on trouve du liquide dans la vésicule, c'est un exsudat plus ou moins muqueux, sans cholestérine ni pigments.

Deux formations sont encore intéressantes à connaître :

a) *Les glandes muqueuses*, très rares sur le corps et le fond de la vésicule, très fournies sur le col et se prolongeant dans le canal cystique. On en trouve également un grand nombre dans le canal hépatique. Ces glandes ne présentent rien de spécial. Notons cependant la richesse des arborisations vasculaires, lymphatiques et nerveuses qui les entourent.

b) Enfin signalons des formations spéciales localisées au corps et surtout au fond de la vésicule, décrites par Luschka, puis par Meraner et qui restent connues sous le nom *de canaux* de Luschka.

Luschka avait décrit deux sortes de petits canaux dans la paroi de la vésicule : d'abord de petits canaux biliaires aberrants et borgnes sur la face de la vésicule en contact avec le foie; en deuxième lieu, des dépressions infundibuliformes réparties sur l'ensemble du fond et du corps de la vésicule. Evidemment, il ne s'agit là que d'exagération des petits cryptes classiquement décrits.

On trouve tous les intermédiaires entre simples plissements de la muqueuse et véritables petits canaux

assez longs et assez organisés parfois pour que dans leurs parois se développent des glandes muqueuses.

Les altérations de la vésicule dans la lithiase.

Deux cas peuvent se présenter :

1° Lithiase non inflammatoire. Vésicule de stase.

2° Lithiase inflammatoire.

a) Cholécystite aiguë;

b) Cholécystite subaiguë;

c) Vieille cholécystite guérie.

La première forme, la vésicule de stase correspondrait d'après Aschoff et Bacmeister, aux calculs stériles primaires de cholestérine.

Cette vésicule reconnaît comme cause une oblitération mécanique des voies biliaires par un vice de position; les coudures, les ptoses ne sont pas rares à la suite de la grossesse, du fait de corsets étroits; on les observe chez les obèses, chez les gens âgés; chez ceux-ci il n'est pas rare, sans cause mécanique de stase, de constater une augmentation de volume de la vésicule due vraisemblablement à l'atonie de ses parois.

On trouve la paroi de ces vésicules épaissie et rigide. Les coupes montrent que l'épaississement est dû à l'atrophie de la couche musculaire et au développement du tissu conjonctif.

D'ailleurs il est difficile à l'autopsie de vider complètement ces vésicules dilatées sans les ouvrir : la paroi est dure et ne se laisse pas comprimer.

A l'examen macroscopique de la muqueuse, on remarque la diminution et même la disparition des plis. Ceux

qui restent sont isolés ; leur relief frappe davantage et fait croire qu'ils sont augmentés.

Sur les coupes on voit que l'épithélium biliaire n'est pas altéré ; les villosités persistent, mais elles sont infiltrées de lymphocytes qui forment de gros placards très distincts. Ils abondent également dans les couches profondes. Par endroits, il semble y avoir des formations lymphoïdes semblables à celles qu'on voit dans l'intestin.

C'est le seul caractère qu'on pourrait rapporter à l'inflammation. Il s'agit plutôt d'un processus de résorption, car toutes ces cellules sont chargées de graisse.

Les canaux de Luschka sont généralement distendus ; on les trouve bourrés de fragments de cellules épithéliales colorées par la bile ainsi que de mucus concrété. Il faut noter l'augmentation des glandes muqueuses qui se voient en assez grande abondance sur le corps et le col de la vésicule.

Il est probable que ces altérations de structure sont dues à l'augmentation de pression subie par les parois de la vésicule sous l'influence de la distension par la bile.

Si, en effet, on réalise expérimentalement l'obstruction partielle du cholédoque, on voit, en sacrifiant les animaux à des intervalles différents qu'il y a une première phase de défense pendant laquelle la paroi de la vésicule s'hypertrophie. Sur des coupes on voit que c'est la musculeuse qui est surtout augmentée. Plus tard, intervient un processus de sclérose et peu à peu la couche musculaire est dissociée par une invasion de fibres conjonctives. Finalement elle s'atrophie.

Ces vésicules de stase non inflammatoires contiennent généralement un calcul unique formé de cholestérine pure autour d'un noyau amorphe. A la coupe, on voit sa structure radiaire. C'est le calcul de cholestérine radiaire d'Aschoff et Bacmeister.

Ce sont ces formes de calcul et de vésicule qu'on trouve le plus souvent comme surprise d'autopsie : en l'absence d'inflammation, elles n'ont donné lieu à aucun symptôme pendant la vie.

Si le calcul d'une vésicule de stase vient à s'engager dans le cholédoque et produit une oblitération brusque et définitive, se développe une hydropysie de la vésicule. Il y a inflammation de la muqueuse, desquamation épithéliale abondante.

Dans un deuxième stade, les glandes à mucus s'atrophient et il se forme un hydrocholécyste.

Mais l'obstruction sans infection même atténuée est une exception, si même elle existe.

Aussi arrivons-nous à l'étude des voies biliaires de lithiase infectée.

Les pièces de très légère infection manquent dans la littérature. On n'a pas pu non plus la reproduire expérimentalement. On doit supposer qu'une inflammation existe, car par l'examen systématique des vésicules de lithiasiques, on trouve souvent une augmentation générale des replis muqueux avec prolifération cellulaire, et la présence d'amas lymphoïdes infiltrant la musculeuse et la sous-séreuse.

Par endroits une atrophie muqueuse cicatricielle atteste l'atteinte ancienne.

Les pièces à examiner ne sont pas les vésicules d'infection aiguë où les lésions de cholécystite suppurée, voire ulcéreuse, ne présentent pas d'intérêt spécial au point de vue de la formation des calculs biliaires.

Les vésicules après poussée de cholécystite aiguë sont plus intéressantes à étudier. La muqueuse est épaissie, infiltrée. L'épithélium est plus ou moins abrasé, desquamé; ses débris infiltrent les canaux de Luschka qui paraissent à la fois allongés, dilatés et plus nombreux. La muqueuse, dans ces canaux, paraît en voie de néoformation. Leur paroi est infiltrée de lymphocytes. On voit également des glandes muqueuses de néoformation.

Il n'est pas rare de trouver les canaux de Luschka bourrés de bile et de concrétions formées de pigment biliaire comme l'indique la coloration, et de cholestérine en masses bi-réfringentes. L'épithélium forme parfois une bordure bi-réfringente.

Les cellules qui forment le tissu d'infiltration péricanaliculaire sont gorgées de gouttelettes graisseuses à en éclater. Ce sont de grandes cellules qui rappellent les cellules à cholestérine du corps jaune, du xanthome, des surrénales. Ce fait et cette analogie ont été signalés par Aschoff et Bacmeister. Ces auteurs disent que ces amas de cellules chargées de graisse forment dans la paroi de la vésicule de gros amas, visibles à l'œil nu, d'un jaune de soufre, rappelant le corps jaune de l'ovaire.

Nous avons fait quelques examens de vésicules de vieille lithiase. Nous avons constamment trouvé sur nos coupes faites à congélation, dans la couche sous-

épithéliale et dans la couche fibro-muqueuse, des amas bi-réfringents aux nicols croisés.

Par coloration au Sudan III, nous avons vu que ces amas correspondaient à des boules rouge orangé ou à des masses de même couleur d'aspect granuleux. Jamais, ni par la bi-réfringence, ni par les colorations, nous n'avons pu voir ces masses contenues dans des cellules épithéliales ou leucocytaires. Il semble que nous ayons eu sous les yeux ces inclusions anciennes de cholestérine dont parlent Aschoff et Bacmeister. Nous n'avons pas eu encore la chance de tomber sur des vésicules contenant dans leur paroi les corps jaunes dont nous parlons plus haut.

D'une façon constante, la réaction de Liebermann, caractéristique de la cholestérine, a été positive avec des fragments de vésicule. Elle nous a paru plus intense lorsqu'elle était pratiquée avec des fragments provenant de vésicules présentant les caractères que nous venons de décrire.

On trouve également des cellules chargées de pigment dans les parois de ces vésicules. Mais il est impossible de savoir s'il s'agit de pigment biliaire venu de la bile ou de pigment d'origine sanguine provenant des petites hémorragies inflammatoires qui se font toujours dans la paroi.

On ne saurait dire non plus si, par suite du processus de cicatrisation, ces amas de cholestérine et de pigment arrivent à être résorbés; en tous cas, Aschoff et Bacmeister en ont constaté sur des vésicules enlevées des années après la crise inflammatoire. Nous les avons

trouvés sur de vieilles vésicules lithiasiques, où les calculs étaient une trouvaille d'autopsie.

Dans quelques cas, Aschoff et Bacmeister ont vu dans certains canaux de Luschka dilatés, non seulement des amas de cellules, de pigments et de cholestérine, mais de véritables petits calculs de cholestérine simple ou à centre pigmentaire.

Ces calculs qu'Aschoff appelle *calculs intramuraux* sont le point de départ d'une néoformation de calculs.

Les calculs qu'on trouve dans ces vésicules qui portent des signes d'inflammation ancienne sont des calculs mixtes de cholestérine et chaux, pigments et chaux, cholestérine, pigments et chaux. Il n'est pas rare, dans les cas de calculs multiples de retrouver à la coupe du plus gros d'entre eux le calcul primaire de cholestérine radiaire qui s'est entouré secondairement d'une couche stratifiée de sels calcaires. Les deux formations de date différence sont nettement tranchées.

Concurremment avec les parois de la vésicule biliaire, nous avons examiné les parois des gros canaux hépatiques. Nous n'y avons jamais trouvé, ni à l'état normal, ni à l'état pathologique de granulations graisseuses ou biréfringentes paraissant être de la cholestérine. La bile chargée de cholestérine passe à travers les canaux hépatiques sans y séjourner et la muqueuse ne l'absorbe pas comme le fait dans le cas de stase la muqueuse de la vésicule où la cholestérine se dépose en gouttelettes.

Les cellules hépatiques contiennent toujours des

éthers de la cholestérine en quantité abondante décelable par les procédés histochimiques.

Il ne nous est pas encore possible de dire si la cholestérine que nous constatons dans les cellules du foie se forme *in situ* ou y est apportée par le sang. Quoi qu'il en soit, il semble que la cholestérine de la bile provienne du foie et non des parois des voies biliaires.

III. — La bile dans la lithiase.

Rien n'est différent comme les échantillons de bile examinés au cours de la lithiase biliaire.

Déjà la bile normale n'a pas une constitution chimique uniforme. Elle est différente dans la vésicule et dans les canaux biliaires ; elle varie, si on la recueille sur l'homme ou sur l'animal par fistule biliaire, avec l'heure de la journée, avec la phase de la digestion, avec l'alimentation.

Etudions d'abord la bile vésiculaire.

Dans la lithiase biliaire, trois cas peuvent se présenter.

1° **Les voies excrétrices de la bile restent libres.** — La bile alors paraît normale. Elle garde sa couleur jaune d'or et verdit par séjour à l'air; elle garde sa consistance filante. Sa composition chimique se rapproche de la normale; parfois elle contient un peu plus de cholestérine; le plus souvent, le taux de la cholestérine est abaissé et descend au-dessous de 0 gr. 35 p. 100 au lieu de 0 gr. 45 à 0 gr. 55 p. 100 normale.

Cela s'explique, car la cholestérine se précipite sur les calculs qui agissent comme noyau de cristallisation.

Les pigments biliaires, pour la même raison, sont un peu diminués. Mais ce qui frappe surtout, c'est la diminution des sels biliaires et l'augmentation de la mucine. Or, nous le verrons plus loin, les sels biliaires contribuent à rendre soluble la cholestérine, la mucine et les substances albuminoïdes favorisent sa précipitation.

La composition de la bile vésiculaire, dans ces conditions, est importante à connaître; elle permet, dans une certaine mesure, de dire si les calculs qu'on trouve dans la vésicule sont en voie de formation ou au contraire si le processus lithiasique est arrêté. Dans ce cas, la bile vésiculaire se rapproche de la normale.

Ces considérations sont malheureusement surtout théoriques; en effet, comme nous le disions, la composition de la bile, même dans la vésicule est assez variable et l'on ne saurait, même avec des dosages précis, poser que des limites extrêmes. Nous n'y insisterons pas, les auteurs donnant des chiffres assez éloignés les uns des autres pour la composition moyenne de la bile vésiculaire. Nous-mêmes, malgré un très grand nombre d'examens de bile, n'avons pu arriver encore à déterminer le point qui nous intéressait.

Il y a vraisemblablement d'autres conditions que la présence et la formation du calcul qui influent.

2° **Le cholédoque est obstrué par un calcul.** — Nous n'envisagerons que le cas d'occlusion récente où la vésicule est encore distendue. Elle forme un hydrocholécyste. Le liquide qui y est contenu ne ressemble plus du tout à de la bile. Il a une apparence aqueuse, un peu jaunâtre, a perdu complètement sa consistance siru-

peuse; son poids spécifique, au lieu d'être de 1,007 à 1,015, est toujours au-dessous de 1,000. A l'examen chimique, on trouve une raréfaction extrême de tous les éléments constituants de la bile.

L'extrait sec, au lieu de représenter 20 pour 100 chiffre normal moyen, descend souvent au-dessous de 1 pour 100. Les sels biliaires, les pigments et la mucine ont presque complètement disparu. La cholestérine a beaucoup diminué. Il en subsiste pourtant, l'examen chimique le prouve. D'autre part, l'examen au microscope polarisant fait voir des gouttelettes plus rares, mais aussi plus grosses, présentant le caractère de la biréfringence. D'ailleurs le calcul enclavé dans le cholédoque continue à s'accroître par dépôt stratifié de cholestérine et de sels calcaires.

3° **La vésicule est atrophiée.** — Ce cas se présente dans deux conditions différentes : ou bien le cholédoque est obstrué par un calcul et alors la vésicule atrophiée succède à une phase d'hydrocholécyste : tous les éléments pouvant se concréter de la bile venue par l'hépatique vont se déposer sur le calcul enclavé; la sécrétion biliaire elle-même est diminuée; la vésicule se sclérose, puis s'atrophie, ses parois se soudent plus ou moins. Le peu de liquide qui y est contenu n'a plus rien de la bile. C'est un mucus très épais, très opaque, contenant des débris épithéliaux en quantité. Ou bien la vésicule est bourrée de calculs, généralement de calculs pigmentaires ou de calculs mixtes, adhérente à eux, sclérosée. Il n'y a plus place pour la bile. Tout ce qu'on trouve, c'est une espèce de boue biliaire, formée de

pigments, de chaux, de mucine, et constituant une sorte de ciment entre les calculs.

Auteurs	Poids spécifique	Extrait sec	Mucine et pigments	Sels biliaires	Cholestérine
Jacobson et Westphalen	1.0106	2.24	0.228	—	0.056
Yeo et Hermann	—	1.284	0.148	0.220	—
Copeman et Winstow	—	1.423	0.172	0.628	—
Robson et Fauley	1.0087	1.802	0.130	0.760	0.045
Paton	—	1.191	—	—	0.053
Balfour	—	1.527	0.461	0.349	—
Hammarsten 1	—	1.626	0.361	0.261	0.048
— 2	—	2.6604	0.267	0.461	0.078
— 3	—	1.922	0.446	0.931	0.070
— 4	—	2.520	0.529	0.814	0.063
— 5	—	2.840	0.91	1.824	0.096
— 6	—	2.449	0.877	0.904	0.058
— 7	—	3.526	0.492	—	0.160
V. Zeynek 1	1.011	2.188	0.239	1.38	—
— 2	1.012	8.076	0.208	1.83	—
Brand 1	—	1.783	0.267	0.433	—
— 2	—	1.781	0.263	0.441	0.100
— 3	1.007	1.79	0.271	—	0.071
— 4	1.010	3.14	0.28	1.346	0.099

Morphologiquement, chimiquement et physiologiquement, la bile n'existe plus dans la vésicule.

La bile au cours de la lithiase a été mieux étudiée dans les canaux biliaires. Grâce à la méthode du drainage après cholécystostomie ou cholécystectomie, on a pu, pendant de longs jours après une opération pour lithiase, étudier la composition de la bile.

Nous donnons ci-dessus les chiffres moyens trouvés par différents expérimentateurs.

Il s'agit de bile de fistule biliaire, de composition un peu spéciale.

Dans la vésicule, la bile perd de l'eau et du sodium, sous la forme chlorure de sodium et l'on peut admettre d'après l'ensemble des statistiques qu'elle se concentre et présente une concentration d'ensemble trois à cinq fois supérieure à celle de la bile qui arrive par l'hépatique.

Nous étudierons dans un chapitre spécial la composition chimique de la bile des lithiasiques, et en particulier la question de la cholestérine.

De même nous réunirons avec d'autres recherches la question des microbes dans la bile des lithiasiques.

CHAPITRE VI

DÉTERMINISME PHYSICO-CHIMIQUE.

Les calculs biliaires sont au point de vue chimique formés par tous les éléments solides de la bile qui s'associent en plus ou moins grand nombre.

Les analyses chimiques de calculs ont, nous l'avons déjà vu, permis de subdiviser les calculs en groupes nombreux. Il y a intérêt, à notre avis, à simplifier la classification et à considérer seulement trois groupes :

Les calculs de cholestérine ;

Les calculs pigmentaires;

Les calculs mixtes.

I.— **Les calculs de cholestérine** sont formés presque uniquement de cholestérine. Cette substance se présente dans la bile sous une double forme :

1° **Éthers de la cholestérine.** — On voit de petites masses amorphes, arrondies. C'est ce que les anciens auteurs appelaient les masses de myéline. En regardant au microscope polarisant une goutte de bile, on voit des gouttelettes brillantes bi-réfringentes, qui par addition de Nilblau, se colorent en rose pâle. Ce sont là des caractéristiques des éthers de la cholestérine.

Ces gouttelettes d'éthers de cholestérine existent, com-

me nous l'avons vu, avec Guy Laroche, dans toutes les biles.

2° **Cholestérine cristallisée.** — Les cristaux de cholestérine ont un aspect très facile à reconnaître : ils se présentent sous forme de tablettes rhomboïdales écornées, généralement superposées en piles inégales. Il suffit de les avoir vus une fois pour ne plus s'y tromper. Ils forment de petits amas d'un blanc brillant.

En général, le gros calcul de cholestérine est à la fois formé de cristaux et de masses amorphes. Le centre est le plus souvent amorphe. La cristallisation secondaire se fait suivant les rayons qui partent du centre, ce qui donne au calcul un aspect radiaire formé de lignes brillantes où on retrouve par l'analyse microscopique la structure cristalline.

C'était déjà l'opinion de Meckel von Hemsbach qui chercha à identifier la formation des calculs de cholestérine à celle des pétrifications géologiques.

Enfin, il existe souvent une couche périphérique formée de dépôts de cholestérine amorphe.

Quoi qu'il en soit, la cholestérine des calculs biliaires présente les caractères généraux physiques et chimiques de cette substance. Elle est soluble dans l'alcool à 95°, dans l'acétone, dans l'éther, dans le xylol, dans le chloroforme à chaud. Lorsque, dans une solution de cholestérine et de chloroforme, on ajoute deux gouttes d'anhydride acétique pur et une goutte d'acide sulfurique pur, il apparaît une belle fluorescence verte caractéristique : c'est la réaction de Liebermann. La cholestérine des cal-

culs se colore en rouge orangé par le Sudan III, en gris par l'acide osmique, en rose pâle par le Nilblau, en rouge par le rouge neutre. Après passage dans l'alcool à 70° la coloration grise de l'acide osmique vire au noir.

Si on dissout avec précaution un calcul de cholestérine dans l'éther ou l'acétone, on obtient une très jolie formation un peu analogue en petit à un nid d'épinoche ou à une très fine éponge. Voici comment il faut procéder pour avoir cette préparation :

On prend un calcul de cholestérine pure; à l'aide d'une très fine aiguille chauffée, on le traverse d'un fil et on le suspend grâce au fil tendu horizontalement dans un bain d'acétone qu'on renouvelle souvent et qu'on chauffe à 50 ou 60° au bain-marie. La cholestérine met longtemps à se dissoudre. Grâce aux sels calcaires qui existent toujours même dans les calculs de cholestérine pure en apparence il n'y a pas d'affaissement du stroma squelettique. Plus simplement on peut se contenter de monter une coupe de calcul dans le xylol et de l'abandonner quelques jours; lorsqu'on la reprend, on voit alors la coupe d'un des plans constituants. Si ensuite on fait agir un acide — l'acide chlorhydrique par exemple — on détruit les sels calcaires et il ne reste que le substratum albuminoïde qui ne manque dans aucun calcul.

Sur des coupes passant exactement par le centre du calcul, Boysen a pu de cette façon isoler le noyau qui constitue le centre de cristallisation. Il le considère comme formé constamment de pigments. Des recherches plus récentes ont montré que c'était une conclusion erronée et qu'au point de vue chimique, le calcul de cho-

lestérine pure n'est formé en dehors de cette substance essentielle que par des sels calcaires en plus ou moins grande quantité, par un stroma albuminoïde et que le centre est constitué par un amas albuminoïde généralement formé par un mélange de mucine et de cholestérine amorphe, quelquefois par une agglomération de débris épithéliaux, très rarement par des corps de bacilles morts et plus ou moins incrustés de sels calcaires.

II. — **Les calculs pigmentaires.** — Les calculs pigmentaires sont constitués par les pigments de la bile associés à des matières albuminoïdes et à des sels de chaux. Il n'y a pas à proprement parler par conséquent de calculs formés uniquement de pigments biliaires.

Ces calculs, noirâtres lorsqu'on les prend dans la vésicule, verdissent à l'air. Ils sont formés par du bilirubinate de chaux associé à du glycocholate et à du taurocholate de chaux. Par la réaction de Gmelin, on voit qu'il existe également d'une façon constante le biliverdine.

Minkowski, au cours d'une autopsie d'ictère congénital splénomégalique, a trouvé dans la vésicule des calculs et dans les voies biliaires intra-hépatiques des amas formés d'hématoporphyrine, même pigment que celui mis en liberté par le processus hémolytique dans le sang de ces malades. Il y a là une classe à part.

III. — **Les calculs mixtes.** — Les calculs mixtes ne présentent pas au point de vue chimique un grand

intérêt. Ils contiennent en proportion variable les éléments constitutifs des calculs précédents.

L'examen chimique simple des calculs nous donne les résultats suivants : surtout cholestérine et pigments, puis sels biliaires, chaux, matières organiques.

Il semble que le déterminisme chimique du calcul biliaire pivote autour de ces deux termes : cholestérine et pigments biliaires. Il nous faut donc voir comment ces deux substances se précipitent.

Quel que soit le facteur déterminant de la précipitation, — l'expérimentation nous en décèlera quelques-uns — l'idée la plus simple est que la cholestérine forme les calculs, parce qu'elle cesse d'être soluble dans la bile.

Pendant longtemps, à la suite des travaux de Naunyn, surtout on a considéré que la bile avait une teneur constante en cholestérine et que ni l'alimentation, ni le travail digestif, ni les maladies n'avaient d'influence sur son taux.

Récemment, on a vu que cette notion qui se retrouve acceptée comme un dogme par la plupart des auteurs qui traitent de la pathogénie de la lithiase biliaire était erronée.

Bacmeister étudiant les chiffres d'élimination biliaire sur quatre individus porteurs de fistules biliaires a trouvé les chiffres suivants. Il s'est servi pour ces dosages de la méthode à la digitonine de Windaus.

Jours.	1	2	3	4	5	6
1. — *a*) Quantité de bile	940	800	900	830		
b) Cholestérine.		0.15	0.29	0.26		
c) Pourcentage		0.018	0.032	0.032		
2. — *a*) Quantité de bile	280	200	360	400	340	370
b) Cholestérine	0.023	0.0078		0.22		0.144
c) Pourcentage.	0.0082	0.0039		0.05		0.039
3. — *a*) Quantité de bile	160	180	190	200	170	130
b) Cholestérine	0.007	0.073	0 024	0.12	0.044	0.048
c) Pourcentage.	0.0043	0.041	0.013	0.06	0.026	0.037
4. — *a*) Quantité de bile			405		290	430
b) Cholestérine			0.12		0.17	0.21
c) Pourcentage			0.029		0.059	0.049

9	10	11	12	13	Moyenne de la Cholestérine.	Moyenne de la Cholestérine p. 100.
					0.23	0.024
320	350	375	375	360		
0.36	0.19	0.21	0.19	0.24	0.17	0.039
0.11	0.059	0.067	0.051	0.67		
240	300	260	100	150		
0.086	0.29	0.18	0.069	0.13	0.11	0.05
0.036	0.097	0.069	0.069	0.089		
					0.21	0.059
					0.16	0.04
					0.075	0.038

On voit que dans les premiers jours après l'opération il y a très peu de cholestérine ; la cholestérine augmente de jour en jour en échelons. La nourriture albuminoïde en fait monter le taux, les hydrates de carbone la diminuent, etc.

La théorie de Naunyn d'après laquelle la cholestérine serait liée à la desquamation de l'épithélium vésiculaire au cours de catarrhe de la vésicule ne cadre pas avec ces constatations, puisque c'est lorsque catarrhe et desquamation sont au maximum, dans les premiers jours qui suivent l'opération que l'on trouve le moins de cholestérine. Nous verrons plus loin que les expériences de Goodmann prouvent que la cholestérine dans la bile varie sous l'influence de l'alimentation.

Mais quel que soit le taux de la cholestérine dans la bile il faut d'abord déterminer ses conditions de solubilité dans la bile.

Depuis longtemps on sait que la cholestérine est maintenue en dissolution dans la bile grâce surtout aux sels biliaires et aux savons.

Plus récemment, Porges et Neubauer ont étudié les conditions de précipitabilité de la cholestérine et concluent que la cholestérine n'est jamais obtenue en solution, mais en suspension dans l'eau ; la présence d'albumine et de lécithine permet d'obtenir des suspensions de cholestérine plus concentrées. Nous avons obtenu des suspensions colloïdales de cholestérine dans l'eau par les procédés suivants :

On dissout d'abord la cholestérine dans l'acétone à chaud, on mélange par très minimes portions cette

solution à de l'eau; on se débarrasse de l'acétone en l'évaporant très doucement au bain-marie, ou en l'aspirant par le vide. En ajoutant 6 à 7 grammes par litre de chlorure de sodium, on a une solution à peu près isotonique.

Pour faire une solution colloïdale à 5 p. 1000 qui soit suffisamment concentrée et qui reste stable, il faut environ 12 heures d'aspiration.

Les émulsions colloïdales ainsi obtenues ont absolument l'apparence du lait.

Porges et Neubauer, en employant une émulsion colloïdale, ont vu que la cholestérine était précipitée par les acides et surtout par les acides organiques et par les sels acides; au contraire les alcalis, même à forte dose, sont sans influence sur les solutions de cholestérine.

Le sérum de cheval, chauffé ou non chauffé, précipite la cholestérine à forte dose. De même la saponine peut précipiter la cholestérine. Nous reviendrons sur les conditions de l'équilibre colloïdal de la cholestérine et sur les substances qui sont susceptibles de l'influencer.

Dans un travail très complet H. Schade a étudié grâce aux notions nouvelles sur les colloïdes le mode de formation générale des calculs dans l'organisme. Voici le résumé de son étude :

Lorsque des substances cristalloïdes en solution aqueuse arrivent au taux de saturation, il y a dissociation et une partie d'entre elles se précipite sous forme de cristaux plus ou moins nombreux. Le nombre et le volume des cristaux dépendent de la rapidité de la précipitation.

Si on produit une saturation rapide, il se dépose une masse de très petits cristaux.

Si le dépôt se fait lentement et sans que la solution soit agitée, on obtient de beaux et gros cristaux. Mais jamais dans une solution artificielle on n'obtient de formes cristalloïdes aussi pures et aussi volumineuses que les calculs physiologiques.

Pour former des concrétions semblables à celles qu'on trouve dans l'organisme, il faut des solutions contenant des colloïdes.

Certains corps colloïdaux tels, dans les substances inorganiques l'acide silicique et l'hydroxyde de fer et dans les substances organiques, la fibrine et les albuminoïdes voisins, ont la propriété, en se précipitant au sein de solutions aqueuses, de se déposer au fond et aux parois en couches plus ou moins épaisses. On peut, en variant les inclinaisons du tube qui contient ces solutions, orienter la stratification du sédiment. La structure du dépôt est encore influençable par un processus secondaire de diffusion comme l'a bien montré Liesegang.

On remarque un aspect de courant, de tourbillon dans le dépôt fibrineux des cavités séreuses, dans les bulles cutanées d'origine cantharidienne (Unna).

Si un corps étranger quelconque se trouve dans une solution colloïdale en voie de sédimentation, il sert de noyau central et c'est autour de lui que s'opère la stratification concentrique. Par exemple, on voit dans la cavité péritonéale, autour d'une frange épiploïque libre, se constituer un bloc de fibrine ovoïde formé par un dépôt concentrique et stratifié. Ce mode de précipitation

en couches reste possible lorsque, dans les solutions, des cristalloïdes se précipitent à côté des colloïdes.

Tout se passe comme s'il y avait un canevas colloïdal dans les mailles duquel s'organiserait le dépôt cristalloïde. L'ensemble forme un corps si homogène que le microscope ne peut distinguer ce qui appartient au squelette et ce qui est de deuxième formation. Même pour des quantités minimes de substances colloïdes (0,07 à 0,1 p. 100) le caractère stratifié de la précipitation persiste. Sur une masse initiale ainsi formée, laissée en circulation, se produit un processus secondaire de cristallisation suivant le sens de la plus forte pression. On peut obtenir ainsi une structure radiaire ou une structure stratifiée suivant qu'il y a une pression indifférente ou orientée dans un sens déterminé.

Ces principes généraux de cristallisation d'un mélange colloïde et cristalloïde trouvent leur application dans la formation des calculs biliaires.

Le bilirubinate de chaux, sous l'influence de l'infection surtout, se dépose sous forme de masses amorphes et molles. Mais, qu'intervienne la fibrine ou tout autre colloïde capable de solidifier et d'agminer les masses, le dépôt prend un aspect de concrétion stratifiée concentrique. Ce mode de formation explique les calculs adhérant à la muqueuse soit dans la vésicule, soit dans les canaux biliaires, sans qu'il y ait besoin d'invoquer la desquamation. Le simple exsudat muqueux constitué par de la fibrine forme le « bâti » dans le réseau duquel viennent s'intriquer les sels biliaires; dans un second temps, les substances précipitées se déposent en couches concentriques.

Pour les calculs de cholestérine, le mécanisme le plus simple est celui de la formation du gros calcul solitaire et radiaire d'Aschoff et Bacmeister.

L'infection paraît étrangère à sa formation ; la stase biliaire en est la condition. La cholestérine est dans la bile sous forme d'émulsion colloïdale, c'est-à-dire qu'on voit au microscope de très fines gouttelettes en suspension. Qu'il y ait stase, la teneur en cholates et en graisses diminue soit par autolyse, soit par résorption au niveau des parois. Le pouvoir solubilisant de la bile pour la cholestérine diminue. Les très fines gouttelettes de cholestérine s'unissent pour former des gouttes de plus en plus grosses ; la bile devient trouble, En même temps, apparaissent les conditions de cristallisation de la cholestérine. Celle-ci tend à s'organiser en sphérolithes, c'est-à-dire en petites boules dures avec un centre de cristallisation radiaire.

Si le pouvoir solubilisant disparaît vite, tout se passe comme dans une solution de cristalloïdes, et on voit se former une masse de sphérolithes de cholestérine à constitution radiaire. Mais si la saturation en cholestérine se produit très lentement et progressivement, ce qui se passe dans la stase biliaire pathologique, il ne se produit qu'un calcul soit initial, soit formé par la conglomération de plusieurs gros sphérolithes. Ce calcul s'accroit par adjonction au noyau primitif de nouvelles couches de cholestérine,

Cette forme pure du calcul de cholestérine radiaire est facilement altérée. Il y a, par suite du dépôt secondaire de gouttelettes de cholestérine non cristallisées, un

stade intermédiaire où le calcul en voie d'accroissement est mou, semblable à de la myéline. Les cristaux récents de cholestérine, semblables aux cristaux d'eau que forme la neige, sont très plastiques.

Il a été possible avec des pressions minimes (1/40e d'atmosphère) de transformer des concrétions récentes de cholestérine en lames minces et dures. En s'accroissant, le calcul peut changer de forme. Si une pression s'exerce dans la vésicule, les nouveaux dépôts de cholestérine, au lieu de se développer radiairement, se formeront en strates; s'il y a plusieurs calculs, ils se déformeront mutuellement par pression réciproque.

A ces formes pures peuvent se mêler, sous l'influence de l'infection, des dépôts de sels et de pigments biliaires; ils pénètreront le calcul primitif qui jouera le rôle de substratum. Mais il se produit également un précipité de colloïdes, ce qui, suivant la loi générale, entraîne encore la formation stratifiée.

Tel est donc le mécanisme colloïdal de la formation des calculs biliaires.

Les colloïdes nécessaires à cette constitution de concrétions existent normalement dans la bile; reste à savoir à quelle modification de milieu est due la précipitation de la cholestérine et si un calcul constitué peut être solubilisé.

CHAPITRE VII

BACTÉRIOLOGIE

Les défenseurs de la théorie infectieuse de la lithiase biliaire se sont surtout appuyés sur ce fait que les calculs biliaires et la bile des lithiasiques étaient infectés. Nous verrons si les faits qu'ils ont constatés permettent de conclure à l'origine infectieuse des calculs biliaires.

Quoi qu'il en soit, une double étude s'impose d'abord :

1° L'examen bactériologique des voies biliaires et de la bile normale.

2° L'examen bactériologique des voies biliaires, de la bile et des calculs dans la lithiase.

Ceci fait, il nous restera à voir l'influence directe des microbes sur la bile, sur certaines des substances qu'elle contient et qui constituent des calculs en se précipitant, en particulier sur la cholestérine.

Le microbisme des voies biliaires et de la bile a été étudié par de très nombreux auteurs en France et à l'étranger. Les travaux classiques de Dupré, de Létienne, de Rist, de Gilbert et ses élèves Fournier, Lereboullet et Lippmann ont posé la question en France.

A l'étranger, les travaux ont été aussi extrêmement nombreux. Von Mieczkowski, Miyake, Kramer, Bacmeis-

ter, O. Hartmann, Klinkert, Italia, Moore, Parked, Cushing, etc., se sont attachés à montrer la fréquence de l'infection des voies biliaires soit à l'état normal, soit à l'état pathologique.

Les statistiques de ces auteurs ne sauraient être comparées entre elles. En effet, comme l'ont bien montré MM. Gilbert et Lippmann, les anciennes statistiques ont été établies seulement d'après les ensemencements sur milieux aérobies. Avec la technique des ensemencements anaérobies on est arrivé à constater la fréquence beaucoup plus grande des microbes dans les voies biliaires.

Voici les conclusions auxquelles sont arrivés MM. Gilbert et Lippmann en 1902 et 1903.

I. — A l'état normal, les voies biliaires sur la presque totalité de leur parcours extra-hépatique sont le siège d'une abondante flore microbienne anaérobie.

II. — Ce microbisme latent s'étend de leur embouchure intestinale à leur division en conduits hépatiques envahissant ainsi le cholédoque, la vésicule, les canaux hépatiques eux-mêmes dans leur portion initiale.

III. — L'arbre biliaire présente au point de vue bactériologique 5 zones successives :

1° *Zone classique de l'infection.* — Aéro-anaérobies dans l'ampoule de Vater et le tiers inférieur du cholédoque.

2° *Zone de transition.* — Tiers moyen du cholédoque. Les aérobies disparaissent peu à peu et laissent la place aux anaérobies.

3° *Zone de l'anaérobiose pure.* — Tiers supérieur du cholédoque; vésicule biliaire.

4° *Zone d'anaérobiose décroissante.* — Origine des canaux hépatiques.

5° *Zone de stérilité absolue.* — Canaux hépatiques, voies biliaires intra-hépatiques.

IV. — Les germes aérobies les plus constants (colibacille entérocoque) franchissent exceptionnellement la portion moyenne du cholédoque. Les anaérobies les plus constants sont : funduliformis et perfringens, puis fragilis, ramosus, radiiformis.

Les statistiques étrangères que nous reproduisons maintenant et qui ne tiennent pas compte des ensemencements anaérobies amènent forcément à des conclusions différentes ; elles n'en sont pas moins intéressantes.

La statistique de Friedemann porte sur 101 cas d'ensemencement de bile, surtout de bile vésiculaire.

Il a trouvé :

Coli-bacille, 41 fois.
Coli-bacille, plus staphylocoque, 1 fois.
Streptocoque, 7 fois.
Staphylocoque, 5 fois.
Staphylocoque plus streptocoque, 1 fois.
Staphylocoque plus diplocoque indéterminé, 1 fois.
Bacille d'Eberth, 3 fois.
Pneumocoque, 1 fois.
Bacille de Koch, 1 fois.

La bile a été trouvée stérile 40 fois.

Fränkel et Krause ont examiné 130 échantillons de bile prise aseptiquement dans la vésicule : 128 fois sur le cadavre et 2 fois chez des opérés.

Les ensemencements négatifs ont été au nombre de 105.

Les ensemencements positifs ont été au nombre de 25.

Sur 16 cas de lithiase biliaire, il y a eu 11 ensemencements positifs :

On a trouvé :

5 fois le bactérium-coli.
2 fois le streptocoque.
1 fois un diplocoque lancéolé.
3 fois des bactéries indéterminées.

Windsor a fait 103 examens du contenu de la vésicule dont 89 autopsies et 14 opérations pour cholélithiase.

Il a trouvé :

51 fois le bactérium-coli en culture pure.
4 fois le bactérium-coli associé au staphylocoque doré, ou au pyocyanique, ou à des diplocoques.
6 fois le proteus.
3 fois le staphylocoque doré.
4 fois des bacilles du groupe para-typhique.
8 fois des bacilles sans rapport avec le groupe typhus-coli.

Dans les 16 cas de lithiase, Windsor a trouvé :

7 fois le bactérium-coli.
1 fois le staphylocoque doré.
1 fois un bacille indéterminé.
7 fois les ensemencements ont été négatifs.

On peut aussi étudier la bile comme milieu de culture. On voit ainsi que l'ont montré Fränkel et Krause que la bile humaine favorise les cultures de certains microbes, par exemple le coli-bacille, le vibrion colique, le staphylocoque doré, le pyocyanique.

La bile est un milieu défavorable pour le bacille de Klebs-Loeffler, le streptocoque et le bacille de la dysenterie (Vincent).

Les microbes qui poussent dans la bile gardent leur virulence initiale; elle n'est ni augmentée ni diminuée.

Enfin la bile n'est pas toxique par elle-même.

Le cobaye supporte l'injection de 4 centimètres cubes de bile humaine dans le péritoine sans présenter le moindre accident.

Si maintenant on considère le calcul biliaire et la bile des cholécystites calculeuses on arrive d'après M. Gilbert aux résultats suivants :

Dès 1894, avec Dominici, puis avec Fournier, Gilbert a mis en lumière le rôle du bacille d'Eberth dans la lithiase.

En 1907, grâce à la technique anaérobie, le nombre des cas négatifs tombe à 18 p. 100.

Sur 16 cas en milieu ordinaire, il y a eu 7 cas positifs seulement, c'est-à-dire 43 p. 100. Au contraire, les ensemencements anaérobies ont donné 13 cas positifs, soit 82 p. 100.

Les microbes trouvés ont été en milieux aérobies uniquement le coli-bacille; en milieux anaérobies surtout le coli-bacille, l'entérocoque et le funduliformis.

Dans 12 cas de cholécystite calculeuse non suppurée les ensemencements de bile ont donné les résultats suivants :

Aérobies	Anaérobies
I. — 0	Entérocoque Ramosus
II. — 0	Perfringens Micrococcus ovalis Streptococcus anaerobius Radiiformis

III. — 0	Micrococcus ovalis. Streptococcus anaérobius Radiiformis Coli-bacille

Dans 9 autres cas de cholécystite calculeuse non suppurée, la culture anaérobie a été toujours positive; la culture aérobie ne l'a été que 5 fois.

Les microbes qu'on trouve le plus fréquemment lorsque les ensemencements faits avec le centre d'un calcul biliaire sont positifs, sont le bacille d'Eberth et le coli-bacille. Ce sont donc les mêmes microbes qu'on retrouve dans la vésicule et dans le calcul.

Comment interpréter ces faits?

Peut-on dire, parce qu'il y a des microbes dans une vésicule et dans un calcul, que ce sont ces microbes qui sont la cause formatrice du calcul? Cela ne paraît pas prouvé.

Dans des expériences déjà anciennes, M. Gilbert a montré qu'un calcul stérilisé à 120° en milieu humide puis placé dans un tube de bouillon ensemencé avec du bacille d'Eberth ou du coli-bacille et porté à l'étuve ne tardait pas à s'infecter. Si, au bout de quelque temps, on fait une coupe du calcul et qu'on ensemence des parcelles prélevées aseptiquement au fil de platine en diverses régions du calcul, on fait les constatations suivantes : la coque du calcul au-dessous de la couche absolument superficielle est stérile. Les ensemencements faits avec le centre du calcul donnent constamment des cultures positives.

Ces recherches ont été bien souvent reprises. D'une

façon générale on a constaté qu'un calcul stérile placé en milieu infecté subissait la pénétration des microbes vers le centre.

Cette expérience est capitale.

Si on rapproche l'un de l'autre ces deux faits : 1° il y a des calculs stériles; 2° les calculs stériles placés en milieu septique s'infectent secondairement, on n'est plus en droit de dire que les microbes trouvés au centre d'un calcul sont la cause de la formation de ce calcul. On ne peut non plus tirer d'arguments de ce que les ensemencements de bile lithiasiques sont presque toujours positifs, puisque toute bile est susceptible d'être infectée et que le microbisme normal des voies biliaires est un fait bien établi.

Pour mettre en lumière l'action lithogène des microbes, plusieurs auteurs ont procédé expérimentalement.

Deux méthodes ont été suivies :

1° Prendre de la bile stérile et des microbes et déterminer la formation de calculs *in vitro*. Dès 1905, Gérard avait vu se produire dans de la bile artificielle la précipitation de la cholestérine sous l'influence de certains microbes, le coli-bacille et le bacille typhique surtout.

Kramer, Bacmeister, Exner et Heyrowsky ont fait des expériences dans le même sens en multipliant les recherches tant sur diverses biles que sur divers microbes. Ils sont arrivés à cette conclusion que les microbes qui donnent au milieu dans lequel ils sont ensemencés une réaction acide amènent la précipitation de la cholestérine.

Des recherches récentes, notamment celles de Duran-

TON, ont montré que ces conclusions étaient exagérées. D'ailleurs, LICHTWITZ a objecté qu'il s'agissait d'une réaction colloïdale et que les solutions microbiennes se comportaient comme des solutions électro-colloïdales d'albumine. Des recherches ultérieures ont été tentées dans ce sens et il semble bien aujourd'hui qu'il faille surtout tenir compte de l'équilibre colloïdal. Aussi rendrons-nous compte de ces expériences sur l'action des microbes sur les substances précipitées de la bile dans le chapitre d'ensemble sur les données de l'expérimentation.

2° Nous verrons là, en même temps, les résultats de la deuxième forme que peut prendre l'expérimentation pour former des calculs avec des microbes : l'expérimentation *in vivo*.

Le premier, MIGNOT, a montré, en se plaçant, il est vrai, dans des conditions d'expérimentation spéciales, que l'infection des voies biliaires était nécessaire pour que des calculs se formassent sur un fil ou tout autre corps étranger placé dans la vésicule. Il a vu d'ailleurs en même temps que l'infection n'était pas suffisante pour constituer des calculs. Après lui, ces expériences ont été réalisées différemment et nous-même avons pu obtenir chez le chien des calculs expérimentaux.

Pour conclure cette question du déterminisme bactériologique de la lithiase biliaire, nous serions encore obligé de faire des réserves. Les expériences indiquent bien que certains microbes coli-bacille, bacille d'Eberth sont des facteurs pathogéniques importants, mais ces microbes étant inconstants dans la bile et dans les

calculs d'une part, les calculs étant souvent stériles d'autre part, il est bien difficile d'admettre l'infection comme cause unique et base de la lithiase biliaire.

Disons encore, qu'au point de vue bactériologique, les calculs se divisent en deux classes : les calculs infectés et les calculs stériles. Ce dernier groupe comprend tous les calculs de cholestérine pure, calculs radiaires d'Aschoff et Bacmeister, et une partie des calculs cholestérino-calcaires. Les calculs pigmentaires, les calculs à facettes sont au contraire presque tous infectés et les cultures faites avec des parcelles prélevées aussi bien au centre qu'à la périphérie sont presque constamment positives.

Parmi les calculs expérimentaux obtenus *in vivo* par infection locale ou générale, par corps étrangers, par traumatisme de la vésicule, on trouve seulement des calculs pigmentaires.

CHAPITRE VIII

EXPÉRIMENTATION

Nous connaissons maintenant la composition chimique des calculs biliaires et nous savons comment on peut se figurer leur mécanisme formateur au point de vue physique et chimique. Est-il possible d'obtenir la formation expérimentale de calculs biliaires et de préciser ainsi le rôle des différents agents qui entrent en jeu : éléments du calcul, milieu où il se forme, agent déterminant du processus lithogène?

Deux sortes d'expériences peuvent être tentées :

La reproduction expérimentale des calculs *in vivo*.

La reproduction expérimentale des calculs *in vitro*.

Dans une troisième série de recherches nous étudierons le mécanisme de formation des calculs.

I. — EXPÉRIENCES IN VITRO

Nous avons vu qu'on avait cherché à déterminer les conditions physiques et chimiques de solubilité de la cholestérine dans la bile. Il nous reste à étudier les agents qui sont de nature à amener la précipitation des éléments organiques et surtout inorganiques de la bile et à voir si on peut former *in vitro* de véritables calculs.

Les agents chimiques que nous avons étudiés — aci-

des, sels, saponine, sérums — amènent dans des solutions artificielles la précipitation de la cholestérine mais non la production de calculs à proprement parler.

Déjà Gérard, dans le travail que nous avons eu l'occasion de citer, avait étudié l'action du bactérium-coli sur une bile artificielle. Il s'est servi d'un mélange ainsi composé :

Glycocholate de soude pur	6,25	gr.
Taurocholate de soude pur.	2,75	—
Savon amygdalin	0,25	—
Chlorure de sodium	0,50	—
Phosphate de potasse	0,20	—
Cholestérine	0,325	—
Eau	100	—

Si on ensemence cette solution avec bactérium-coli et qu'on mette à l'étuve, on voit au bout de deux ou trois jours qu'elle se trouble et qu'il se dépose au fond un précipité formé de cristaux microscopiques de cholestérine. Les tubes témoins restent limpides. Dans le produit de la culture, on trouve du glycocolle, dans la totalité de l'acide glycocolique.

Kramer a essayé de produire des calculs *in vitro* en ensemençant des mélanges de bile humaine filtrée pour la débarrasser des débris épithéliaux qu'elle contient, et de bouillon stérile avec du bacille d'Eberth, du coli-bacille et du staphylocoque doré. Après des mois d'étuve dans les tubes ensemencés avec du bacille typhique et du coli-bacille on trouve un précipité abondant formé des mêmes éléments que les calculs biliaires, surtout de cholectérine en masse homogène; il y a peu de cristaux. En augmentant artificiellement la teneur de la bile en cholestérine le précipité est plus abondant. On ne trouve

rien dans les tubes ensemencés avec du staphylocoque.

Kramer en conclut que précipitent seuls la bile les microbes qui rendent leur milieu de culture acide.

Bacmeister a repris ces expériences avec divers microbes. Voici comment il procède :

Il mélange en parties égales de la bile humaine et du bouillon légèrement alcalin, filtre et porte trois jours de suite à l'ébullition. L'albumine coagulée se dépose au fond des tubes; on s'en débarrasse par décantation. On s'assure que les tubes ne contiennent ni concrétions ni cristaux de cholestérine.

Les tableaux ci-contre donnent le résumé et le résultat de ces expériences :

Contenu des tubes	Microbes ensemencés	Intervalle avant l'examen	Cholestérine dans les tubes	Cultures dans les tubes	Obse tio
1. — Bile et bouillon en parties égales, filtrés; stérilisation à l'autoclave.	Staphylococcus albus	32	—	Staphylo co cus albus	
	Coli-bacille	32	—	Coli-bacille	
	Typhus	32	—	Typhus	
	Typhus	32	—	Typhus	
	Streptocoque long	32	—	*Stérile*	
	Staphylococcus aureus	32	—	Staphylococcus aureus	
	Témoin	32	—	*Stérile*	
2. — Bile et bouillon en parties égales, filtrés; stérilisation à l'autoclave.	Staphylococcus aureus	28	—	Staphylococcus aureus	
	Typhus	28	—	Typhus	
	Staphylococcus albus	28	—	Staphylococcus albus	
	Coli-bacille	28	—	Coli-bacille	
	Témoin	28	—	Stérile	
3. — Bile et bouillon en parties égales, filtrés; stérilisation à l'autoclave.	Typhus	19	—	Typhus	
	Staphylococcus aureus	19	—	Staphylococcus aureus	
	Coli-bacille	19	—	Coli-bacille	
	Témoin	19	—	Stérile	
4. — Bile et bouillon en parties égales, filtrés; stérilisation à l'autoclave.	Typhus	62	—	Typhus	
	Typhus	62	—	Typhus	
	Staphylococcus aureus	62	—	Staphylococcus aureus	
	Coli-bacille	62	+	Coli-bacille	Crista
	Staphylococcus aureus	62	—	Staphylococcus aureus	
	Témoin	62	—	Stérile	
5. — Bile et bouillon en parties égales, filtrés; stérilisation à l'autoclave.	Staphylococcus aureus	55	—	Staphylococcus aureus	
	Coli-bacille	55	+ +	Coli-bacille	As nom cris
	Sarcina flava	55	—	Sarcina flava	

Pas de dépôt de Cholestérine ou autre dans la bile stérilisée et la bile fraîche.

rs	Cholestérine	Observations	Jours	Cholestérine	Cultures	Observations
2	—	—	76	—	Staphylococcus albus	Dans certains tubes, évaporation du mélange, réduction de 1/3 sur le volume primitif
2	—	—	76	—	Coli-bacille	
2	—	—	76	—	Typhus	
2	—	—	76	—	Typhus	
2	—	—	76	—	Stérile	
2	—	—	76	—	Staphylococcus aureus	
2	—	—	76	—	Stérile	
3	—		67	—	Staphylococcus aureus	
3	—		67	+ +	Typhus	Pas mal de cristaux isolés
3	—		67	—	Staphylococcus albus	
3	+ +	Pas mal de cristaux isolés	67	+++	Coli-bacille	Très nombreux cristaux
3	—		67	—	Stérile	
9	—	—	61	—	Typhus	
9	—	—	61	—	Staphylococcus aureus	
9	—	—	61	—	Coli-bacille	
9	—	—	61	—	Stérile	
9	—		85		Typhus	
9	—		85		Typhus	
9	—		85		Staphylococcus aureus	
9	+ +	Cristaux assez nombreux	85	+++	Coli-bacille	Très nombreux cristaux
9	—		85	—	Staphylococcus aureus	
9	—		85		Stérile	
5	+++	Desséchés Très nombreux cristaux Desséchés				

Contenu des tubes		Microbes ensemencés	Intervalle avant l'examen	Cholestérine dans les tubes	Cultures dans les tubes	Obs.
6. — Bile et bouillon en parties égales, filtrés; stérilisation à l'autoclave.	*Pas de dépôt de Cholestérine ou autre dans la bile stérilisée et la bile fraîche*	Sarcina flava	43	—	Sarcina flava.	
		Typhus	43	—	Typhus	
		Staphylococcus aureus	43	—	Staphylococcus aureus	
		Témoin	43	—	Stérile	
7. — Bile et bouillon en parties égales, filtrés, stérilisation à l'autoclave.		Proteus	15	—	Proteus	
		Paratyphique A	15	—	Stérile	
		Pyocyanique	15	++	Pyocyanique	
		Coli-bacille	15	—	Coli-bacille	
		Témoin	15	—	Stérile	
8. — Bile et bouillon en parties égales, filtrés; stérilisation à l'autoclave.		Proteus	17	—	Proteus	
		Colibacille	17	—	Coli-bacille	
		Paratyphique A	17	—	Stérile	
		Témoin	17	—	Stérile	

rs	Cholesté-rine	Observations	Jours	Cholesté-rine	Cultures	Observations
)	—					
)	—					
)	—					
)	—					
2	+				Proteus	Cristaux isolés
2	+				Stérile	—
2	+++				Pyocyanique	Très nombreux cristaux
2	+				Coli-bacille	Cristaux isolés
2	+				Stérile	Cristaux isolés, concrétions assez volumineuses
4	+++				Proteus	Cristaux isolés et petit calcul de cholestérine
4	+++				Coli-bacille	Concrétions de chol. pure comme un gros grain de sable
4	+				Stérile	Amas de tout petits cristaux
4	—				Stérile	

Stérilisation par chauffage répété à 59°

Ni cholestérine solide ni concrétions dans la bile fraîche et stérilisée

Contenu des tubes	Ensemencements avec	Jours	Cholestérine	Cultures	Observat
9. — Bile et bouillon filtrés, en parties égales.	Typhus	44	—	Typhus	—
	Pyocyanique	44	—	Pyocyanique	—
	Témoin	44	—	Stérile	—
10. — Bile et bouillon filtrés, en parties égales.	Typhus	43	—	Typhus	
	Staphylococcus aureus	43	—	Staphylococcus aureus	
	Pyocyanique	43	++	Pyocyanique	Cristau assez nombr
	Témoin	43	—	Stérile	
11. — Bile filtrée.	Typhus	41	+++	Typhus	Grosse concréti
	Pyocyanique	41	—	Pyocyanique	
	Témoin	41	—	Stérile	
12. — Bile non filtrée.	Typhus	40	—	Typhus	—
	Témoin	40	—	Stérile	—
13. — Bile non filtrée.	Typhus	44	+++	Typhus	Grosse concrétio
	Staphylococcus aureus	44	—	Staphylococcus aureus	
	Coli-bacille	44	++	Coli-bacille	Abonda cristau
	Témoin	44	+++	Stérile	

Cholestérine	Observations	Jours	Cholestérine	Cultures	Observations
—					
—					
—					
—	—	61	++		Grosses concrétions
—	—	61	—		—
+++	—	61	Desséché		—
—	—	61	++		Quelques cristaux en rosette
+++				Typhus	Concrétions de cholestérine grosses comme une tête d'épingle.
—				Pyocyanique	
—				Stérile	
+				Typhus	Quelques cristaux isolés de cholestérine
+				Stérile	
+++				Typhus	Très nombreux cristaux
+++				Staphylococcus aureus	
+++				Stérile	
+++				Stérile	

Contenu des tubes	Stérilisation par chauffage fractionné à 59°.	Pas de concrétions dans la bile fraîche ni stérilisée.	Jours	Cholestérine	Cultures	Observations
14. — Bile non filtrée avec produits de desquamation épithéliale.			11	—	Stérile	
Bile deux fois filtrée.			11	—	Stérile	
Bile filtrée additionnée de blanc d'œuf.			11	—	Stérile	
Bile filtrée.			11	—	Coli-bacille	Ensemencée 3 j avant l'épr avec coli-bac
Bile filtrée.			11	—	Pyocyanique	id. avec pyoc
15. — Bile non filtrée avec râclure d'épithélium			12	—	Stérile	
Bile filtrée 2 fois.			12	—	Stérile	
Bile filtrée 2 fois additionnée de liquide d'ascite.			12	—	Stérile	
Bile filtrée.			12	—	Pyocyanique	Ensemencemer jours avant.
16. — Bile non filtrée avec râclure d'épithélium			12	—	Stérile	
Bile filtrée.			12	—	Stérile	
17. — Bile non filtrée avec râclure d'épithélium			12	—	Coli-bacille	Additionné de
Bile 2 fois filtrée.			12	—	Coli-bacille	—
18. — Bile non filtrée avec râclure d'épithélium			14	+ + +	Coli-bacille	Additionné de
Bile filtrée plus liquide d'ascite.			14	—	Coli-bacille	—
Bile filtrée.			14	—	Coli-bacille	—

Jours	Choles-térine	Cultures	Observations
28	+++	Stérile	Nombreux cristaux de cholestérine en tablettes et en aiguilles.
28	+	Stérile	Cristaux isolés.
28	+	Stérile	Cristaux isolés.
28	+	Coli-bacille	Très rares cristaux isolés.
28	+++	Pyocyanique	Très nombreux cristaux.
31	—	Stérile	
31	—	Stérile	Bile très aqueuse.
31	—	Stérile	
31	—	Pyocyanique	
27	+++	Stérile	Grande quantité de cristaux.
27	—	Stérile	
28	+++	Coli-bacille	Quelques cristaux en tablettes, masses amorphes, buissons d'aiguilles.
28	—	Coli-bacille	
30	+++	Coli-bacille	Très nombreux cristaux.
30	+	Coli-bacille	Très rares cristaux isolés.
30	—	Coli-bacille	

Contenu des tubes.			Jours.	Cholestérine.	Cultures.	Observations.
19. — Bile et sérum physiologique en parties égales :						
6 c. c. non filtré plus 1,5 c. c. d'acide formique à 0,025 °/₀.			24	—	Stérile	
6 c. c. filtré plus 1,5 c. c. d'acide formique à 0,025 °/₀.			24	—	Stérile	
6 c. c. filtré plus 1,5 c. c. d'acide formique à 0,025 °/₀ plus blanc d'œuf.			24	—	Stérile	
20. — Bile et bouillon en parties égales filtrés plus 1,5 c. c. acide formique à 0,025 °/₀.			12	—	Stérile	léger précipité + 1 c. c. acide formique.
Filtré plus 1,5 c. c. d'acide formique à 0,025 °/₀.			12	—	Stérile	clair + 1 c. c. acide formique.
Filtré — bouilli — plus 1,5 c. c. d'acide formique à 0,025 °/₀.			12	—	Stérile	clair + 1 c. c. acide formique.

Jours.	Cholestérine.	Cultures.	Observations.
28	—	Stérile	Dépôt plus abondant
28	—	Stérile	Faible précipité
28	—	Stérile	Clair

Les expériences de 1 à 6 portent sur des tubes contenant de 5 à 6 centimètres cubes de liquide. Après ensemencement, les tubes sont remis à l'étuve à 37° et encapuchonnés pour éviter l'évaporation qui est considérable sans cette précaution.

Les microbes ensemencés dans cette première série de recherches furent :

Le bacille typhique, le bactérium-coli, le staphylocoque doré, le streptocoque long, la sarcina flava.

Dans presque tous les tubes ensemencés avec du bacille typhique et du coli-bacille et presque uniquement dans ceux-là, on trouva un vrai dépôt de cholestérine. Chaque fois qu'un tube présentait un précipité, on ensemençait une goutte en milieu ordinaire pour s'assurer de la nature et de la pureté de la culture.

Une deuxième série d'expériences (7 et 8) porta sur des quantités de 20 centimètres cubes de mélange bile et bouillon.

A noter que dans les tubes ensemencés avec du paratyphique A, la culture se développe très rapidement et meurt également vite. Les bacilles morts tombent au fond du tube. On trouve également dans ces tubes de grosses gouttelettes d'apparence graisseuse bi-réfringentes. Remarquons aussi la formation de cristaux de cholestérine dans le tube témoin après un séjour prolongé à l'étuve.

Dans un tube ensemencé avec du proteus, on a trouvé un véritable calcul de cholestérine long de 1 millimètre, large de 3/4 de millimètre environ.

Dans une troisième série d'expériences (9 et 10), la

bile n'est plus portée à l'ébullition; elle est stérilisée par chauffage prolongé à 59° à plusieurs reprises. Les résultats sont analogues aux précédents. La cholestérine se dépose en gouttelettes bi-réfringentes, en cristaux et en amas de cristaux.

Les expériences suivantes ont porté sur de la bile pure filtrée et non filtrée. Les concrétions proprement dites s'observent rarement dans ces conditions, mais au bout d'un certain temps, dans tous les tubes de bile non filtrée, on trouve des dépôts de cristaux de cholestérine qui n'ont pas de tendance à s'unir pour former des concrétions.

L'importance des produits épithéliaux pour la formation des calculs de cholestérine a été étudiée en prenant de la bile pure non filtrée et en l'additionnant d'épithélium obtenu en râclant la muqueuse de la vésicule biliaire d'où provenait la bile.

Pour augmenter la teneur du milieu en albumine, on l'a additionné de blanc d'œuf ou de liquide d'ascite. D'après les résultats des expériences 14 à 18, on voit que ces deux facteurs, épithélium et albumine étrangers n'ont pas d'importance; les tubes se comportent comme ceux que nous avons étudiés précédemment.

Si on ensemence ces tubes à résultat négatif avec du coli-bacille ou du pyocyanique, on amène la précipitation. Ce sont donc bien les microbes eux-mêmes qui agissent.

Pour vérifier l'assertion de Kramer et autres d'après laquelle ce serait la transformation acide du milieu qui amènerait la précipitation de la cholestérine dans la

bile sous l'influence de microbes du groupe coli-bacille et bacille typhique, Bacmeister a étudié l'action de l'acide formique. Il a vu qu'à dose forte l'acide formique précipite en bloc la cholestérine en masses amorphes; jamais il n'y a formation de cristaux.

Par contre, en employant des taux faibles, par exemple une solution à 0,025 p. 100, on produit un louche immédiat, mais le liquide redevient clair par agitation.

D'après ces expériences très minutieusement faites, on arrive aux déductions suivantes :

1° Plusieurs espèces microbiennes, surtout le coli-bacille, le bacille typhique, le pyocyanique et le proteus amènent *in vitro* la précipitation de cholestérine dans la bile.

2° La bile stérile conservée longtemps à l'étuve abandonne en partie sa cholestérine sous forme de masses amorphes et de cristaux.

3° La présence d'albumine, la saponification artificielle du milieu sont sans importance pour la précipitation de la cholestérine.

4° La présence d'épithélium vésiculaire, même à l'état de traces, favorise la précipitation.

Duranton a fait des recherches analogues à celles de Bacmeister avec des microbes anaérobies. Voici le résumé de ses résultats :

	4e jour	6e jour	12e jour	16e jour	20e jour	Cultures
Tétanos	Trouble marqué.	Léger dépôt.	Dépôt abondant pas de cholestérine.	Pas de cholestérine.	Quelques cristaux de cholestérine.	Positive.
Vibrion septique	Trouble marqué.	Pas de dépôt.	Pas de cholestérine.	Pas de cholestérine.	Pas de cholestérine.	Positive.
Putrificus	Léger dépôt.	Dépôt abondant.	Pas de cholestérine.	Pas de cholestérine.	Quelques fins cristaux de cholestérine.	Positive.
Perfringens	Très léger trouble.	0	0	0	0	0
Coli-bacille	Culture abondante.	Précipité léger.	Précipité marqué.	Précipité abondant.	Cholestérine; cristaux assez nombreux	Positive.
Pyocyanique	Léger trouble.	Précipité léger.	Précipité très léger.	Cholestérine.	Cholestérine; gros cristaux très peu nombreux	Positive.

Duranton a constaté, en dosant minutieusement l'alcalinité de ces milieux au moment de l'ensemencement et après la précipitation, qu'en aucun cas la prolifération microbienne ne rendait les milieux acides; tout au plus

trouve-t-on une très légère diminution de l'alcalinité normale lorsque les cultures de bacille typhique sont très abondantes. Au contraire, par le pyocyanique, l'alcalinité est augmentée. Et pourtant, c'est un des microbes qui amène une des précipitations de cholestérine les plus abondantes parmi ces expériences.

Enfin, il est intéressant d'étudier le rôle des toxines microbiennes vis-à-vis de la solubilité de la cholestérine. Des expériences en ce sens ont été entreprises par Duranton qui a étudié les toxines diphtérique, tétanique, typhique et coli-bacillaire. Ses résultats n'ont pas été très concluants et dans les cas où il y a eu des cristaux de cholestérine, ceux-ci ont été très peu nombreux et très petits, analogues à ceux qu'on trouve dans une bile abandonnée longtemps à elle-même.

Nous-même avons entrepris un certain nombre de recherches à l'aide de différentes substances vis-à-vis d'une émulsion colloïdale stable de cholestérine dans l'eau, émulsion dosée environ à 5 p. 1000. Nous en avons donné plus haut le mode de préparation.

Nous avons vu qu'en ajoutant à une quantité donnée de cholestérine du sérum d'homme chauffé ou non chauffé, on arrivait à avoir une précipitation de cholestérine après 24 heures d'étuve, lorsque la dose de sérum égale la moitié de la dose d'émulsion de cholestérine. A partir de quantités de sérum égalant une fois et demie les quantités d'émulsion de cholestérine employées, la cholestérine ne se précipite plus. Il ne semble pas qu'il y ait dans ces cas d'abord précipitation de cholestérine et dissolution dans un excès de sérum, car à aucun moment

la cholestérine n'est précipitée dans ces tubes. De plus lorsqu'on ajoute des quantités même très considérables de sérum aux tubes où la cholestérine s'est déjà précipitée on n'arrive jamais à redissoudre la cholestérine. La cholestérine, une fois précipitée, demeure précipitée.

La question de dose pour amener le changement d'état de la cholestérine en suspension dans un liquide nous paraît extrêmement importante.

Exner et Heyrowsky ont recherché l'action des microbes sur les substances qui maintiennent la cholestérine en suspension dans la bile. Ils ont ainsi vu sous l'influence de cultures varier la teneur de la bile en sels biliaires.

La prolifération microbienne dans la bile précipite les sels biliaires.

La technique est la suivante :

On fait des solutions de 1/2 à 1 p. 100 de sels biliaires dans du bouillon. L'ensemble est stérilisé, divisé en ballons de 100 centimètres cubes ; ceux-ci sont ensemencés avec divers microbes. Après 5 à 6 jours, on pratique des prélèvements pour faire un dosage quantitatif des sels biliaires restés en solution.

On alcalinise par de l'ammoniaque.

On précipite par l'acétate de plomb ; le précipité est recueilli sur filtre, lavé et séché. On l'épuise par l'alcool sur l'appareil de Soxhlet ; l'extrait alcoolique est traité par le bicarbonate de soude et évaporé au bain-marie. Le reliquat est bouilli plusieurs fois dans l'alcool. La solution alcoolique filtrée est évaporée au bain-marie.

Les sels biliaires sont extraits par l'éther. Par refroidissement, il se forme un dépôt cristallin qui est séché

et pesé et considéré comme formé de sels biliaires.

Les recherches ont porté sur les sels biliaires d'homme et de bœuf, puis sur du taurocholate et du glycocholate de soude tels qu'on les trouve dans le commerce.

Les microbes employés ont été les suivants :

Coli-bacille extrait de vésicule lithiasique.
Bacille d'Eberth.
Bacille de Friedlander.
Pyocyanique.
Proteus.
Streptocoque long.
Staphylocoque doré.

Voici les quantités de sels biliaires pour 100 vérifiées dans les ballons après 5 jours d'étuve.

Le ballon au début contenait 1,35 grammes de sels biliaires et 3,65 grammes de taurocholate de soude.

NATURE DE LA CULTURE	POURCENTAGE DES SELS BILIAIRES RESTÉS EN SOLUTION
Stérile	0,696 grammes
Bacille lactique aérogène	0,400 —
Coli-bacille	0,1420 —
Bacille d'Eberth	0,0368 —
Bacille de Friedlander	0,2104 —
Pyocyanique	0,1405 —
Proteus	0,0752 —
Streptocoque long	0,5072 —
Staphylocoque doré	0,2484 —

Précipitation par jour dans une quantité de 100 centimètres cubes de bouillon contenant 0,696 grammes de sels biliaires (sels biliaires d'homme et taurocholate de soude de Merck).

Typhique	0,1318 grammes
Proteus	0,1241 —

Bactérium coli Pyocyanique	0,1108 grammes
Bac. pneumon. de Friedlander	0,0972 —
Staphylocoque blanc	0,0895 —
Bacille lactique aérogène	0,0592 —
Streptocoque long	0,0377 —

On voit que dans le ballon ensemencé par le bacille d'Eberth la plus grande partie des sels a été précipitée.

Des expériences analogues ont été pratiquées avec la bile.

Les dosages des sels biliaires ont donné les résultats suivants :

Bile	Bile de bœuf				Bile d'homme		
	I	II	III	IV	Fistule	Fistule	Cadavre
Stérile	0,343	2,285	5,3226	5,894	1,002	1,002	1,023
Ensemencée	0,1433	1,765	4,5992	5,206	0,678	0,527	0,573
Microbes	Coli	Coli	Typh.	Typh.	Coli	Typh.	Typh.
Durée de la culture	15 jours	5 jours	9 jours	6 jours	9 jours	9 jours	6 jours

On voit qu'au point de vue des sels biliaires la bile se comporte comme les solutions artificielles. Les microbes favorisent la précipitation, surtout le bacille d'Eberth.

Des recherches analogues ont été faites sur la *cholestérine.*

En effet, plusieurs théories sont en présence au point de vue de la solubilité de la cholestérine dans la bile.

Pour Thudichum, la cholestérine est soluble dans la

bile grâce aux acides et aux sels biliaires. Si ceux-ci sont précipités par les microbes, la cholestérine se précipite.

D'après Naunyn, la cholestérine est sécrétée par l'épithélium enflammé. Même dans la bile où les sels biliaires ont été précipités, elle est maintenue soluble par les savons et les graisses.

Dochmann a montré que, dans la vésicule, la bile perd de l'eau et devient plus riche en chaux, plus pauvre en sodium que la bile des canaux hépatiques.

Pour résoudre cette question de la solubilité de la cholestérine, voici quelques expériences :

100 centimètres cubes de bile stérile et ensemencée avec différents microbes sont additionnés de même quantité de cholestérine, mis au bain-marie ; on recherche au bout du même temps la cholestérine restant en solution dans la bile.

Pour 100 cm^3 de	Alcalis des sels biliaires		Cholestérine en solution	
	Ballon stérile	Ballon ensemencé	Ballon stérile	Ballon ensemencé
Bile de bœuf III	5,3226	4,5992	0,137	0,020
— IV	5,894	5,206	0,1738	0,0601
Bile d'homme I	1,002	0,527	0,1913	0,0830
— II	1,023	0,573	0,0358	0,0140

On voit d'après ce tableau que l'infection de la bile diminue son pouvoir solubilisant vis-à-vis de la cholestérine.

Recherches sur les savons et les graisses

Pour 100 centimètres cubes de	Alcalis des acides biliaires	Graisses et lécithines	Acides gras et savons	Cholestérine
Bile de bœuf IV stérile	5,894	0,2652	0,4238	0,0298
— — infectée	5,206	0,2618	0,6758	0,0318
Bile d'homme I (vésicule) stérile	1,023	0,130	1,1427	0,0197
Bile d'homme I (vésicule) infectée	0,573	0,127	1,292	0,0250
Dosages d'Hammarsten sur la bile vésiculaire d'homme	9,6970 8,7230	0,4130 0,2910	1,1170 1,0580	0,9860 0,8700

Par l'examen de ce tableau, on peut se rendre compte que dans la bile infectée les graisses, acides gras et savons ne sont pas précipités et que la variation de la teneur de la bile en cholestérine ne dépend pas de la teneur en graisse.

Grâce à une technique spéciale, Exner et Heyrowsky ont vu que ce qui entrait dans le groupe « acides gras » était en réalité formé pour la plus grande part d'acides de nature encore indéterminée.

Les vrais acides gras ne sont pas influencés par la culture de microbes; ils ont la même proportion dans la bile que celle trouvée dans le plasma sanguin par Abderhalden.

Exner et Heyrowsky ont pu au cours d'une observation de cholécystectomie pour lithiase biliaire vérifier

les conclusions expérimentales auxquelles ils étaient arrivés. Voici le résumé de cette observation :

Mme J. Ka... 38 ans. Cholécystectomie pour lithiase. Un gros calcul. Drainage de l'hépatique. Ecoulement de bile pendant 21 jours donnant au début jusqu'à 1.000 grammes par jour. L'ensemencement de la bile donne une culture pure de bactérium coli.

Recherches sur la bile des 24 heures.

Jours à dater de l'opération	Nombre de germes dans une goutte sous le microscope	Sels biliaires dans 100 c. c.
Jour de l'opération	60	0,2660 gr.
4e jour après	innombrables	—
8e jour après	très nombreux	0,1128 gr.
13e jour après	134	0,6717 gr.

Au début, faible quantité de sels biliaires. Le nombre de germes se multipliant, la quantité des sels biliaires tombe à 0. L'infection diminue : le pourcentage des sels biliaires augmente progressivement.

Les auteurs reproduisent trois observations analogues.

D'après ces observations et ces expériences, on peut comprendre ainsi la pathogénie de la lithiase biliaire en ce qui concerne les calculs de cholestérine :

1° Les microbes sont capables, en se développant, de transformer non seulement le glycocholate et le taurocholate de soude mais encore l'ensemble des sels biliaires contenus dans la bile. Certains microbes modi-

fient avec une intensité particulière les sels biliaires et sont, grâce à cette propriété, particulièrement propres à donner la première impulsion à la production de la lithiase.

Les sels biliaires se décomposent aussi après un temps prolongé dans la bile conservée stérile.

Le produit résiduel qui résulte de cette transformation n'a plus la propriété de dissoudre la cholestérine.

La précipitation de la cholestérine ne peut se faire que dans les biles qui en contiennent plus que la bile humaine normale ; elle n'a pour ainsi dire pas lieu dans la bile des bovidés qui ne contient que des traces de cholestérine.

La transformation des sels biliaires en produits résiduels se fait au minimum dans les biles stériles, mais lorsqu'il y a obstacle à l'écoulement de la bile, les sels biliaires se décomposent à la longue et la cholestérine se précipite, donnant naissance, comme l'ont vu Aschoff et Bacmeister à un calcul de cholestérine stérile.

2° A côté de ce mode de formation des calculs dans la bile stérile normale, on peut théoriquement admettre une deuxième pathogénie : le défaut de sécrétion des sels biliaires chez certains malades. Le milieu biliaire deviendrait ainsi inapte à dissoudre la cholestérine. On trouve dans certaines biles des quantités infimes de sels biliaires, ce qui confirmerait cette hypothèse. Mais il y a une cause d'erreur : c'est que les examens portent presque toujours sur des biles de fistules biliaires, d'une part moins concentrées que la bile vésiculaire, d'autre part modifiées par le fait même de la fistule.

3° Alors qu'il faut très longtemps pour qu'une bile stérile perde la quantité de sels biliaires nécessaire pour dissoudre la cholestérine, il en est autrement pour la bile infectée. La plupart des microbes est capable en peu de temps de décomposer les sels biliaires de la bile et d'amener ainsi la précipitation de la cholestérine. Les germes du groupe typhus-coli sont parmi les plus actifs. Ce sont d'ailleurs ceux qu'on retrouve le plus souvent dans les biles infectées.

Lichtwitz a fait quelques objections d'interprétation aux expériences précédentes, surtout à celles de Bacmeister à qui il reproche de négliger les lois régissant les solutions de colloïdes. Or la cholestérine, la lécithine, les pigments, les acides biliaires, les savons sont dans la bile à l'état colloïdal et ont une charge électronégative. L'expérience montre qu'une solution albumineuse est capable de précipiter la cholestérine et le bilirubinate dans une solution de savons; la cholestérine dissoute dans l'alcool méthylique, la cholestérine dissoute dans une solution de lécithine.

Les émulsions bactériennes, comme l'ont montré Bechold, Biltz, Victor Henri, se comportent comme des solutions colloïdales d'albumine.

Les solutions d'albumine et les émulsions bactériennes produisant un précipité avec les colloïdes négatifs doivent acquérir une charge positive. Les bactéries l'obtiennent, grâce à l'acide qu'elles produisent. Les solutions albumineuses deviennent cathodiques par réaction des phosphates et carbonates acides des albumines naturelles avec le calcium de la bile. Le précipité de

chaux provenant des phosphates et carbonates constitue la partie inorganique des concrétions.

La précipitation de l'albumine nécessaire peut provenir de la bile même ou des cellules épithéliales desquamées qui y tombent.

Bacmeister se serait donc trompé en croyant agir sur une bile non albumineuse parce qu'il en avait précipité l'albumine. En effet, en opérant sur des mélanges bile-bouillon, il a réincorporé l'albumine à la bile et s'est servi par conséquent de solutions colloïdales.

Quoi qu'il en soit du mécanisme intime de la précipitation de la cholestérine dans la bile, un fait reste acquis : c'est que la bile a normalement le pouvoir de maintenir en solution ou en suspension tous les éléments du calcul biliaire. Celui-ci une fois constitué peut-il être redissous par la bile?

Au cours de recherches thérapeutiques, Loewy et Glaser ont étudié ce point. Ils ont pris de la bile de chien recueillie par fistule vésiculaire. Chaque expérience a été faite avec 100 grammes de bile. Cette quantité est additionnée de calculs broyés ; on met à l'étuve et on dose le sédiment 16 jours après.

Dans une première épreuve on introduit 0 gr. 4485 de calculs cholestérino-calcaires broyés dans le bouillon.

Après 16 jours d'étuve, on retrouve.....	0,4225 gr.
Donc la quantité dissoute a été de.....	0,0260 —
Soit 5, 6 p. 100.	

Une deuxième expérience donne les chiffres suivants :

Poids des calculs introduits.....	0,2553 gr.
Poids des calculs retrouvés.....	0,2369 —
Quantité dissoute	0,0184 —
Soit 7,6 p. 100.	

Les conditions de l'expérience sont particulièrement favorables à sa réussite. Il est rare chez l'homme qu'il y ait uniquement de la poussière de calcul. Mais on peut concevoir que si un calcul s'engage dans le cholédoque sans interrompre complètement le flux biliaire, la bile sans cesse renouvelée et par conséquent ne se saturant pas vienne lentement dissoudre le calcul.

II. — EXPÉRIENCES IN VIVO

Les premières recherches expérimentales sur la production des calculs biliaires chez l'animal ont été tentées par Gilbert et Louis Fournier, et on en trouve le compte-rendu dans la thèse de Louis Fournier (1896).

La même année et deux ans plus tard, Mignot apporte des résultats positifs. Ses travaux sont à la base de la formation expérimentale des calculs biliaires. Nous les analyserons donc.

Dans une première série d'expériences, Mignot a cherché à produire une lithiase biliaire aseptique chez le cobaye en introduisant dans la vésicule des corps étrangers stériles et en mettant obstacle à l'écoulement de la bile. Au bout de 6 à 8 mois, l'animal est sacrifié. Jamais on ne trouve de calculs et les parois de la vésicule ne sont pas altérées.

Il a cherché également à réaliser la production expérimentale des calculs en infectant les voies biliaires par inoculation directe de microbes virulents ou atténués. Il a encore échoué.

Pour arriver à un résultat positif, il faut un double processus expérimental :

1° *Irritation des voies biliaires.* — On la réalise en introduisant un corps étranger suffisamment volumineux (tampon de coton) pendant quelques semaines dans la vésicule.

2° *Infection atténuée locale.* — On retire le tampon et on introduit une culture de microbes quelconques (coli-bacille, streptocoque, staphylocoque, subtilis) atténués par culture sur mélange bouillon et bile; avec proportion de bile de plus en plus grande titrée, on peut arriver jusqu'à la bile pure.

Six mois plus tard, surtout si on a laissé un corps étranger minime, par exemple l'extrémité du fil de soie qui a servi à la suture, adhérent à la paroi de la vésicule, on trouve presque toujours des calculs de cholestérine et des pigments. La bile est infectée; il n'y a pas d'infection secondaire. Les parois de la vésicule sont épaissies et sclérosées.

Donc, la lithiase biliaire se produit assez facilement avec des microbes divers, quand les voies biliaires se trouvent dans certaines conditions dont les principales semblent être :

Un catarrhe léger de la muqueuse dû à la prolifération d'un microbe presque dénué de virulence;

Une inertie relative de la vésicule biliaire ou, d'une façon plus générale, une stagnation incomplète de la bile en n'importe quel point des conduits biliaires.

La stagnation complète est incompatible avec la formation des vrais calculs stratifiés.

Mignot s'est mis dans les conditions les plus défavorables en s'adressant au cobaye, car cet animal n'a que

très peu de cholestérine dans son organisme et en particulier dans sa bile.

On peut aussi faire à Mignot deux objections : il a eu recours à des procédés qui ne se rencontrent que d'une façon anormale dans la pathogénie des calculs biliaires; il n'a reproduit que des calculs pigmentaires ou mixtes et non des calculs de cholestérine pure qui sont les calculs les plus importants en pathologie lithiasique.

Ces travaux ont toutefois été confirmés par Miyake, par Italia qui ont fait des expériences analogues aboutissant aux mêmes conclusions, passibles des mêmes reproches.

Cushing a cherché à se rapprocher de ce qui se voit chez l'homme. Klinkert a contrôlé et complété ses expériences.

Voici comment procède Klinkert qui a, sur le lapin, obtenu trois résultats positifs sur neuf expériences.

Exp. I. — 4 décembre 1908. Lapin 2 kilogr. 800, anesthésie par l'éther. Laparotomie: on introduit dans la vésicule, sans l'ouvrir, une double anse de soie.

19 décembre. — Injection dans la veine auriculaire de 3 centimètres cubes d'une culture non virulente de bacille typhique sur bouillon.

20 décembre. — L'animal est très malade.

22 décembre. — Paralysie du train postérieur.

24 décembre. — Amélioration, paralysie spasmodique des extrémités postérieures; poids : 2 kilogr. 500.

28 décembre. — L'animal est sacrifié.

Autopsie. — Péritoine normal, adhérences hépato-diaphragmatiques, vésicule rétractée. Les parois de la vésicule sont épaissies, la surface interne gris rougeâtre; contenu

trouble. Au fond, DEUX CONCRÉTIONS, l'une sur le fil, l'autre adhérente à la paroi; la plus grosse est dure et d'un jaune verdâtre.

Exp. II. — 18 décembre 1908. Avec la même technique, on passe un fil dans la vésicule d'un lapin.

2 janvier 1909. — Injection intraveineuse d'une culture d'Eberth sur gélose diluée dans de l'eau salée physiologique.

14 mars. — L'animal est sacrifié.

AUTOPSIE.—Adhérences au niveau de la région opérée. La vésicule est cachée dans un repli du foie, non rétractée. Parois peu enflammées. La bile ensemencée donne une culture pure de bacille d'Eberth. On trouve un calcul assez dur, jaune verdâtre de la grosseur d'un pois, de surface irrégulière, libre dans la vésicule.

L'analyse chimique du calcul montre qu'il est formé seulement de pigments biliaires et de substances organiques sans trace de cholestérine.

Exp. III. — 16 décembre 1908. Le fond de la vésicule d'un lapin est pincé fortement avec une pince à forcipressure (technique de GUSHING).

Le lendemain, injection intraveineuse de bacille d'Eberth.

L'animal est malade quelques jours, mais se remet vite et bien.

8 février 1909. — Le lapin est sacrifié.

AUTOPSIE.— *Vésicule pleine de calculs* perceptibles à la palpation. Les parois sont épaissies. La bile contient du bacille d'Eberth en culture pure.

Au fond de la vésicule, 4 calculs dont 3 gros et 1 petit jaune verdâtre, de consistance dure, emboîtés les uns sur les autres, calculs uniquement pigmentaires.

Tous les calculs ainsi obtenus sont semblables, formés de pigments biliaires et de matières organiques sans cholestérine.

Nous devons rapprocher de ces expériences les calculs de récidive sur fil qui ont été trouvés chez l'homme. Ces faits constituent en effet de véritables expériences et montrent le rôle du corps étranger comme centre formateur de calculs. Ils montrent aussi que la lithiase biliaire peut récidiver après l'opération. Cette démonstration est nécessaire, car la plupart des chirurgiens et même quelques anatomo-pathologistes nient la possibilité de la récidive.

Kehr admet que si l'on retrouve des calculs dans une vésicule, c'est qu'ils ont été laissés à la première opération. Boysen va plus loin et dit que tous les calculs trouvés dans une même vésicule, quelle que soit leur différence de volume, ont commencé à se former à la même date.

Ce qui est certain, c'est que la récidive après les opérations pour lithiase est rare : Koerte, sur 313 cholécystostomies pour lithiase biliaire ne trouve que 6 cas de vraie récidive. Dans un cas, à la première opération, on retire deux gros calculs ; quatre ans plus tard, à la suite de plusieurs crises de colique hépatique, on retrouve dans les matières 1.126 petits calculs.

La formation des calculs sur les fils laissés dans la vésicule prouve la possibilité des récidives. Nous avons pu en retrouver un certain nombre d'observations.

Sinclair White a trouvé après 18 mois un calcul qui s'était formé sur une suture au catgut.

Nous avons retrouvé des observations détaillées qui méritent d'être analysées :

I. — Obs. de FLÖRCKEN. — Femme de 27 ans opérée de cholécystite suppurée le 30 octobre 1903. On trouve dans la vésicule de la bile trouble et 27 calculs à facettes La vésicule est vidée à fond, nettoyée, recousue, fixée à la paroi par une anse de soie.

Le 20 décembre, elle sort guérie.

Le 25 janvier 1908, la malade revient, racontant qu'en janvier 1906, à la suite d'un syndrome de colique hépatique sans ictère, elle a rendu dans les selles deux calculs de la taille d'une noisette. Depuis trois mois, elle souffre de façon intermittente. A l'examen, douleur profonde au niveau de la cicatrice. Réopérée le 27 janvier 1908.

Grosse vésicule adhérente à la cicatrice. On sent des masses dures dans la vésicule. Rien dans le cholédoque ni dans le cystique. Extirpation de la vésicule.

A l'ouverture de la vésicule, on trouve une muqueuse rouge, plus pâle au col. Au milieu, à 3 centimètres l'un de l'autre, deux calculs libres brun clair, ayant environ 8 millimètres sur 5 millimètres. En outre trois calculs enchatonnés dans la muqueuse, l'un de 8 millimètres, au col brun clair, très adhérent; au milieu, un calcul en forme de massue; au fond, au point adhérent à la paroi, calcul ovalaire.

A la section d'un de ces calculs, on trouve le centre occupé par un des fils de soie qui avaient servi à fixer la vésicule.

Chimiquement, ces calculs étaient tous formés de cholestérine et de bilirubinate de chaux.

II. — Obs. de KEHR. — *Récidive sur fil après cholécystostomie.*

Le 23 février 1893, extraction d'un calcul ovale, dur, de la grosseur d'un haricot.

Trois mois après, nouvelle colique hépatique se reproduisant dès lors, tous les trois mois.

Août 1895. — Ictère, très grosse vésicule, émission d'un calcul par le rectum contenant à son centre un fil de soie.

Septembre 1895. — Deuxième cholécystostomie ; nombreux calculs mous dont l'un contient un fil de soie.

Octobre 1895. — Cholédocotomie qui ramena des débris de calculs.

On trouve des calculs sur les points de suture, sur des fils flottants et quelques calculs libres.

VI. — Obs. de KEHR. — Première opération en mai 1900 : cholécystectomie, petite déchirure du canal hépatique, pas de suture, tamponnement. Trois crises douloureuses sans ictère.

Octobre 1900. — Poussée fébrile sans ictère, défense musculaire au niveau de la cicatrice.

Diagnostic. — On hésite entre : calcul oublié dans le cholédoque, abcès sous-hépatique, compresse restée dans la plaie.

Opération le 23 décembée 1900. On trouve dans le cholédoque un calcul mou formé autour d'un fil de gaze. A la suite, vinrent du cystique plusieurs calculs dont l'un de la taille d'une noisette, formé autour d'un fil qui venait d'une compresse de gaze.

VII. — Obs. de RITTER. — Chez une jeune femme, quelques mois après une opération sur les voies biliaires, réapparurent de nouvelles douleurs. Un an après, à la suite d'une crise violente, émission d'un calcul du volume d'un haricot, suspendu à un fil de soie qui le traversait de part en part.

VIII. — Obs. de Von HANSEMANN. — Cas très curieux, unique semble-t-il, de calculs biliaires se formant autour d'un fil dans le duodénum sans lithiase biliaire antérieure ni ultérieure.

III. — Obs. de KEHR. — Femme de 48 ans. Cholécystostomie en 1892 pour lithiase. Quatre ans après, coliques survenant quatre fois par an pendant trois ans.

Rien de 1899 à 1903.

Décembre 1903. — Nouvelle crise douloureuse.

Réincision de la vésicule au niveau de l'ancienne cicatrice. Bile trouble, pas de calculs. Pendant le drainage, élimination d'un calcul en forme de massue, puis on en retire un plus gros encore à l'aide d'une pince. Ces calculs de 1 centimètre sur 1/3 de centimètre, avec une extrémité renflée de couleur brune, contiennent chacun une anse de soie, reliquat de l'opération datant de 12 ans.

IV. — Obs. de HOMANS. — Femme de 38 ans. Cholécystostomie le 6 avril 1895.

En décembre 1896, crise de colique hépatique.

18 janvier 1897. — Deuxième opération : 7 calculs dans la vésicule; trois de la grosseur et de la forme d'un haricot sont comme enfilés sur une même soie qui les traverse dans l'axe; 2 autres sont unis par une soie qui passe sur leurs bords; 2 sont libres. Il s'agissait d'une extrémité de la soie qui avait servi à fixer la vésicule à la paroi.

V. — Obs. de ENDERLEN. — Femme de 48 ans, opérée cinq ans avant par COURVOISIER, réopérée pour nouvelle colique hépatique.

17 janvier 1895, gastrostomie, gastro-entérostomie et résection intestinale partielle pour un gros cancer du pylore.

AUTOPSIE en août 1895. — Cancer du péritoine avec grosse infiltration péri-duodénale.

Dans le duodénum, autour des fils de soie, s'étaient formés deux calculs de 12 millimètres sur 5 et de 5 millimètres sur 3. Ces calculs sont gris brun, de consistance assez ferme; ils se brisent en éclats. Chimiquement, ils sont formés de pigments biliaires, de chaux et de cholestérine. Donc ce sont des vrais calculs biliaires et non des coprolithes. Pas de calculs dans la vésicule. L'auteur pense qu'à la suite de la gastro-jéjunostomie le duodénum formait un diverticule où stagnait la bile et le suc pancréatique ainsi que des produits de sécrétion riches en albumine réalisant des conditions

favorables à la précipitation du carbonate de chaux et de la cholestérine. Comme à l'opération il n'y avait aucun calcul dans la vésicule qui fut examinée, on voit que des calculs biliaires peuvent se développer chez l'homme dans l'espace de 7 mois.

IX. — Obs. de DRUMMOND. — Femme de 48 ans souffrant de colique hépatique depuis 29 ans. Opérée le 7 décembre 1901. La vésicule adhérente et dilatée contient de la bile et 6 calculs. La vésicule est suturée au catgut. On fait un surjet de soie. Elle sort guérie le 7 janvier 1902.

Le 25 septembre 1907, elle revient souffrant depuis 4 jours dans la région de sa cicatrice. Réopérée, grosse vésicule adhérente. On trouve dans la vésicule du mucus clair et un gros calcul rond au niveau du col. Ce calcul avait une structure stratifiée. Au centre, on trouva un brin de catgut formant double nœud. Le calcul était composé de cholestérine et de bilirubinate de chaux.

Dans tous ces cas se trouvent réalisées les conditions favorables à la lithiase : stase biliaire, infection, corps étranger. Les fils forment comme des canaux de Luschka artificiels.

P. Mocquot, au cours d'expériences, sur l'obstruction des voies biliaires, a observé deux petits calculs dans la vésicule d'un lapin à qui il avait broyé et lié 10 jours auparavant le canal cystique. Le plus gros, cylindroïde, avait 5 millimètres de long sur 2 de large; l'autre avait environ la moitié de la taille du premier.

L'analyse chimique a montré que ces deux calculs ne contenaient aucun élément biliaire et en particulier pas de cholestérine. Ils contenaient une matière colorante facilement soluble dans l'eau et semblaient d'origine hématique. Peut-être doit-on rapprocher ces calculs

des calculs pigmentaires observés dans les ictères hémolytiques.

Expériences personnelles. — Nous avons cherché à reproduire expérimentalement chez le chien des calculs biliaires. Pour cela, nous avons injecté d'une façon répétée tous les six jours à six chiens bien portants du bacille d'Eberth pur dans la veine fémorale. Ces chiens supportaient fort bien l'infection éberthienne pendant le premier mois, puis se cachectisaient lentement. Nous n'avons jamais trouvé de calculs à l'autopsie qui a été faite respectivement 5 mois, 5 mois et demi, 6 mois, 6 mois et demi, 7 et 8 mois après la première injection. D'ailleurs l'infection éberthienne prolongée n'a pas amené d'augmentation du taux de la cholestérine dans le sang de ces chiens (1,50 gr.).

Nous nous sommes dans un cas rapproché des conditions d'expérience de KLINKERT et nous avons obtenu un résultat positif.

Voici cette expérience :

30 juin. — Chien de 9 kilogr. 500 endormi par injection intra-péritonéale de chloral-morphine.

Laparotomie. Vésicule cachée sous le foie. A la palpation, on ne sent pas de calculs dans la vésicule. Le fond est pincé en deux endroits par une pince à forcipressure.

2 juillet. — Injection intraveineuse de 1 centimètre cube de vieille culture de bacille d'Eberth sur bouillon chauffée deux heures à 65°. Le chien est un peu maussade pendant deux ou trois jours, mais se remet très vite.

21 novembre, soit 4 mois 1/2 après l'opération. — L'animal est sacrifié.

La vésicule a le même aspect que lors de l'opération. Pas

d'adhérences, pas de modification apparente de volume. A la palpation, on sent des corps étrangers. A l'ouverture de la vésicule on trouve trois calculs ; deux filent avec la bile, un adhère légèrement à la muqueuse du fond de la vésicule au niveau probable du traumatisme. En outre on trouve quelques grains noirâtres comme du sable biliaire. Les trois calculs retirés ont un volume comparable à celui d'un grain de blé ou d'une lentille.

L'analyse chimique de ces calculs a montré qu'ils étaient formés presque uniquement de bilirubine et d'une très petite quantité de sels de chaux. Ils ne contiennent pas trace de cholestérine.

La cholestérine a été dosée trois fois dans le sang de ces chiens.

Avant l'opération.....	1 gr. 60 p.	1.000
3 jours après l'injection d'Eberth	1 gr. 55	—
Avant la mort.....	1 gr. 50	—

Le taux de la cholestérine dans la bile retirée à l'autopsie est de 0 gr. 60.

De l'ensemble de ces expériences *in vivo*, nous pouvons conclure que l'infection seule, soit localisée aux voies biliaires, soit généralisée, même quand elle est très atténuée ne suffit pas à produire des calculs. L'infection atténuée par le coli-bacille ou le bacille d'Eberth plus un appel local, un traumatisme, même sans stase amènent la formation de calculs. Ces calculs sont formés de pigments purs de bilirubinate de chaux ou plus rarement de pigments et de cholestérine.

Dans une série d'expériences non encore terminées nous verrons si en augmentant artificiellement le taux de la cholestérine dans le sang et en produisant la stase biliaire, nous obtiendrons des calculs. Nous n'avons pas

encore obtenu de résultat positif. Cela s'explique, car tout porte à croire, comme l'ont montré Aschoff et Bacmeister, que le développement du calcul de cholestérine radiaire pure est extrêmement lent.

Quoi qu'il en soit, l'expérimentation sur l'animal nous montre qu'on n'obtient artificiellement qu'une catégorie de calculs et que jusqu'ici on n'a pas pu réaliser la production expérimentale des calculs biliaires absolument identiques à ceux qu'on trouve dans la lithiase biliaire naturelle de l'homme. C'est qu'il est très difficile de se mettre dans les conditions du mécanisme local qui semble avoir été élucidé par l'anatomie pathologique et par l'expérience *in vitro*.

Si même on réalisait très exactement toutes ces conditions et si on avait la patience d'attendre le temps nécessaire pour la formation d'un véritable calcul de cholestérine pure, calcul qui semble très lent à se former, il est possible qu'on n'arrive pas à un bon résultat.

En effet, si le mécanisme de précipitation des éléments du calcul biliaire dans la bile naturelle ou dans la bile artificielle est bien connu par les analyses chimiques et par les expériences dont nous avons rapporté les plus probantes avec détails, il faudrait encore tenir compte d'un facteur d'ordre général qui doit exister dans la lithiase biliaire. Il faudrait arriver à modifier l'état physiologique tout entier de l'animal sur lequel on fait ces expériences.

Pour cela, il est indispensable d'avoir des données biologiques plus précises sur le terrain favorable à la lithiase biliaire.

CHAPITRE IX

LES RAPPORTS DE LA CHOLÉMIE ET DE LA CHOLESTÉRINÉMIE AVEC LA LITHIASE BILIAIRE

Nous connaissons maintenant la structure et la composition des calculs biliaires. Nous avons essayé de montrer par l'analyse des cas pathologiques et par l'expérimentation comment les différents éléments qui forment les calculs se séparaient de la bile et se concrétaient et quel était le mécanisme local de la genèse des calculs biliaires.

On ne saurait se contenter d'une pathogénie toute locale avant d'avoir examiné si l'organisme dans son ensemble ne réagissait pas sous l'influence du processus lithiasique. Autrement dit, la formation d'un calcul dans la vésicule amène-t-elle des réactions biologiques générales? Ou, au contraire, est-ce qu'un calcul ne se constitue pas sous l'influence de modifications biologiques dont nous pouvons retrouver la trace? C'est à cette double question que nous allons essayer de répondre.

Les calculs biliaires sont formés de trois éléments principaux :

La cholestérine.

Les pigments biliaires : bilirubine surtout.

Les sels de chaux.

I. — La chaux.

La chaux, comme les matières organiques qui forment le noyau des calculs, joue un rôle de ciment durcisseur.

Les sels de chaux non pigmentaires, viennent aider à former le calcul biliaire, comme ils contribuent à l'édification des calculs urinaires. Il est probable que leur origine dans la bile lithiasique dépend de la destruction des épithéliums. Ils n'ont pas une importance locale telle qu'ils méritent de nous arrêter spécialement. Les expériences que nous avons reproduites plus haut rendent d'ailleurs compte de leur rôle et de leur mode de participation à la genèse des calculs.

II. — Les pigments biliaires.

Les pigments biliaires sont capables de former à eux seuls, ou associés à la chaux, toute une classe de calculs. Il est rare que, si la chaux ne s'agmine pas au pigment, on trouve de véritables calculs. On a plutôt de la boue biliaire. Certains cas de douleurs à type hépatique, accompagnées de signes légers d'infection, peuvent être rapportés à cette boue pigmentaire. Dans ces cas, on observe souvent de véritables décharges pigmentaires dans les matières fécales. En les examinant avec le plus grand soin, après les crises douloureuses, on ne trouve pas de véritables calculs mais des grains de pigment donnant par leur abondance, après isolement et dessication, une quantité plus ou moins grande de sable biliaire. Il arrive qu'après avoir souffert

pendant des années et éliminé de la poussière pigmentaire, ces malades expulsent un véritable calcul. Les douleurs ont souvent amené des sujets de cet ordre sur la table d'opération.

La cholécystostomie permet de nettoyer la vésicule de la boue biliaire qu'elle contient sans qu'on trouve, à proprement parler, de calcul. Si on n'extirpe pas la vésicule, les douleurs ne tardent pas à reparaître. A une seconde opération, on retrouve de la boue biliaire dans la vésicule.

Enfin, même après cholécystectomie, il n'est pas rare que ces malades souffrent encore, car leur foie fabrique ou élimine du pigment en excès et c'est, avec l'infection légère des voies biliaires qui est de règle, cette élimination de boue biliaire qui est la cause des douleurs.

Nous avons dit que le foie fabriquait ou éliminait ces pigments. C'est qu'en effet, si le foie est l'organe principal où se forme la bilirubine, ce pigment peut prendre naissance ailleurs et d'autres pigments, d'origine non hépatique, peuvent être éliminés par les voies biliaires. Nous n'entrerons pas dans le détail de la formation extra-hépatique de la bilirubine.

Rappelons seulement les faits de *biligénie locale* décrits par MM. Guillain et Jean Troisier. Il est constant de trouver positive la réaction de Gmelin dans le liquide ambré d'une pleurésie hémorragique, d'une hémorragie méningée, etc.

Si la formation de bilirubine est intense et qu'il puisse y avoir passage dans la circulation générale, le taux de

la cholémie augmente et il peut y avoir dans les cas très forts, décharge pigmentaire par les fèces, ce qui est la preuve du passage à travers la bile. Dans ces liquides colorés, on trouve également d'une façon constante de l'urobiline. La constatation de ce pigment dans les matières fécales et dans le sang est une preuve également de diffusion à la suite de la résorption de l'épanchement sanguin local.

Ces faits de biligénie locale permettent de comprendre la genèse des pigments et de l'urobiline au cours des ictères hémolytiques. Ceux-ci ont été très étudiés dans ces dernières années par MM. Chauffard, Widal, Vaquez, Gilbert et leurs élèves. Nous ne referons ni l'historique, ni la description de ces états dont la classification et la pathogénie soulèvent encore des discussions. Il nous semble qu'on ne puisse nier l'analogie entre la biligénie locale et la biligénie dans le sang au cours des ictères hémolytiques. Au lieu de se faire en une région limitée, comme dans une pleurésie hémorragique par exemple, la destruction hémolytique porte sur la totalité du sang circulant. Dans le premier cas, le liquide pleural par exemple sera imprégné de pigments, produits de destruction globulaire; dans le deuxième, la destruction globulaire n'est plus enkystée mais diffuse, et c'est l'ensemble du sérum sanguin qui prendra la teinte chartreuse jaune; c'est dans le sérum sanguin qu'on trouvera une forte réaction de Gmelin, une fluorescence urobilinique intense.

On conçoit que cette augmentation considérable de pigment dans le sérum sanguin doive amener une très

forte élimination par le foie ; c'est ce qui s'observe : les matières fécales sont hyperpigmentées, vert noirâtre ; on y retrouve la boue biliaire dont nous avons parlé. Les malades, ictériques par surcharge pigmentaire de leurs téguments, font des crises hépatiques dues à l'élimination du pigment par les voies biliaires ; l'épaississement de la bile, la formation de boue biliaire et de calculs pigmentaires n'est pas rare. Cela a été surtout observé dans les ictères congénitaux de l'adulte et Minkowski, dans l'observation classique que nous analysons ailleurs, a trouvé dans la vésicule et les canaux biliaires de son malade mort au cours d'un ictère congénital splénomégalique des calculs purement pigmentaires. De même, dans l'autre cas d'autopsie publié, Vaquez et Giroux, ont trouvé une surcharge pigmentaire hépatique énorme, mais là il n'y avait pas de calculs organisés.

Quoi qu'il en soit, ces faits restent encore isolés ; ils rentrent plutôt dans le cadre des ictères hémolytiques que dans celui de la lithiase biliaire.

Ils sont cependant pour nous un enseignement précieux. Ils nous montrent dans des cas anormaux, des manifestations lithiasiques, êtres tributaires d'un état de maladie du sang.

La lithiase biliaire, dans ces cas, est une étape d'une augmentation générale du pigment dans l'organisme. La vésicule est un point de localisation d'une affection générale.

En opposition avec ces cas, se trouve la lithiase pigmentaire classique. Nous avons vu le mécanisme d'organisation des calculs pigmentaires ou plus exactement

pigmento-calcaires sans ou généralement avec cholestérine. Nous admettrons comme démontré, par les observations et les expériences que nous avons rapportées, l'influence première de l'infection biliaire sur la formation locale de ces calculs.

Il n'en est pas moins vrai, que si on examine les choses au point de vue biologique, on trouve dans le sérum sanguin la signature de cette augmentation de bilirubine locale. En effet, les travaux de M. Gilbert et de ses élèves, surtout Lereboullet, Herscher et Lippmann, ont montré que, dans la lithiase biliaire, la bilirubine passait dans le sérum sanguin. Il ne faut tenir compte bien entendu que des cas de lithiase biliaire sans rétention biliaire, sans ictère, Or, d'après MM. Gilbert et Lereboullet, la proportion de bilirubine dans le sérum sanguin normal est de 0,027 gramme par litre. Chez les lithiasiques non ictériques, on trouve un chiffre moyen de 0,068 gramme, les chiffres extrêmes sur 14 cas étant 0,0373 gramme et 0,1260 gramme. Le taux de la bilirubine dans le sérum sanguin est donc plus que doublé dans la lithiase biliaire, en l'absence d'ictère. En dehors des cas d'ictères, ces chiffres sont les plus forts qui aient été trouvés.

Il ne s'agit pas là de pigment formé dans le sang aux dépens des globules rouges : il n'y a pas d'altération de la résistance ni de la valeur globulaire dans la lithiase biliaire ; on peut apprécier par les examens histologiques et par l'expérimentation la surproduction de pigment par le foie sous l'influence d'une infection atténuée. Par conséquent, quel que soit le mécanisme qu'on admette

pour expliquer le passage du pigment biliaire dans le sérum sanguin, on est amené à considérer l'augmentation de la cholémie comme un témoin de l'hyperproduction de bilirubine par le foie.

Ainsi envisagée, l'hypercholémie des lithiasiques est le témoin du retentissement sur l'organisme d'une affection qui, au premier abord, paraissait bien localisée.

La lithiase pigmentaire ne fait donc pas exception à cette loi de pathologie générale, qu'aucun organe ne peut être considéré comme isolé de l'ensemble de l'organisme. Le calcul ne s'édifie pas dans la vésicule sans que le processus formateur retentisse sur l'être tout entier.

III. — La cholestérine.

La cholestérine qui est le troisième et le principal des corps entrant dans la constitution des calculs ferait-elle exception à cette loi générale?

Pendant longtemps, les auteurs, adoptant les conclusions de Naunyn, ont considéré que dans la bile normale, la cholestérine avait un taux à peu près invariable. Si elle se concrétait en calculs, c'était premièrement à cause de la stase biliaire qui prédisposait à la précipitation, deuxièmement à cause de l'infection qui amenait l'épithélium biliaire à sécréter des quantités de cholestérine, troisièmement en raison de la diminution, sous l'influence de l'infection, des substances solubilisantes de la cholestérine dans la bile.

Ces trois causes de précipitation de la cholestérine

dans la bile ont été examinées et discutées dans de très nombreuses publications; nous avons au cours de ce travail examiné les plus intéressants et les plus concluants de ces travaux.

Nous avons vu pourquoi il fallait abandonner la théorie de Naunyn et nous avons exposé quel était le mécanisme local de formation des calculs de cholestérine. Il nous reste à préciser à un point de vue général, à l'aide des données biologiques récentes, l'origine de la cholestérine dans l'organisme, les conditions qui la font augmenter et diminuer, comment elle arrive aux voies biliaires et s'organise en calculs dans la vésicule.

1. — La cholestérinémie et les dépôts locaux de cholestérine (1).

Il n'y a guère plus d'une quinzaine d'années qu'on s'occupe de la question des lipoïdes dans l'organisme, et il y a moins de dix ans que cette question est passée du domaine théorique dans le domaine médical.

La question de la cholestérinémie est encore beaucoup plus récente. Découverte par Conradi en 1775 dans les calculs biliaires, la cholestérine a été signalée dans la bile par Chevreul, Gmelin, Tiedman. Elle a été reconnue dans le sang d'abord par Denis, Lecame, Jugert. Hoppe-Seyler l'a trouvée dans les globules rouges, Hurthle dans le sérum. Eberhard Hepner a été un des premiers à doser la cholestérine dans le sang. Encore

(1) Ce chapitre est le développement d'un article de M. Chauffard : « Les Dépôts locaux de Cholestérine et leurs rapports avec la cholestérinémie » publié dans le numéro de *la Revue de Médecine* paru pour le jubilé du Prof. Lépine.

ne s'est-il occupé que des globules rouges. Les chiffres qu'il a trouvés : 0,275 p. 100 chez le cheval ; 0,552 p. 100 chez le chien sont évidemment entachés d'erreur. Jankau (1906) s'est occupé incidemment de la cholestérine dans le sang, au cours d'un travail expérimental, pour rechercher la destinée de la cholestérine ingérée avec les aliments.

Pribram (1906) a vu monter le taux de la cholestérinémie sous l'influence d'une alimentation riche en cholestérine.

Mais on peut dire qu'au point de vue clinique, la cholestérinémie n'avait pas attiré l'attention. Tout au plus en était-il question d'une façon accessoire, à propos des sérums lactescents, surtout des sérums lactescents des grands diabétiques, décrits et étudiés sous le nom de sérums lipémiques.

Ce qui rendait difficile l'étude de la cholestérinémie et faussait les résultats des analyses, c'était la difficulté des dosages. Une première étape a été franchie en 1908 lorsque Windaus eut mis au point son procédé de dosage à la digitonine, grâce auquel la plupart des dosages dans le sang et dans les organes ont été depuis pratiqués.

Aujourd'hui, nous sommes mieux outillés encore, grâce aux procédés de M. Grigaut pour le dosage de la cholestérine dans les tissus et dans le sérum sanguin (1). Ces procédés dont on trouvera le détail dans

(1) Nous tenons à adresser tous nos remerciements à M. Grigaut pour l'aide aimable qu'il nous a apportée. Nous lui sommes, en particulier, redevable de tous les dosages de cholestérine que nous reproduisons ici.

les comptes rendus de la Société de Biologie du 18 au 25 novembre 1911, p. 441 et 513, sont au nombre de deux : un procédé pondéral, absolument précis, et un procédé colorimétrique suffisamment exact en clinique, puisque les erreurs ne dépassent jamais quelques centigrammes pour 1.000.

Pour avoir une idée approximative de la teneur en cholestérine d'un sérum, nous avons pensé, avec Boidin à nous servir des propriétés antagonistes de la cholestérine vis-à-vis de la saponine, en ce qui concerne la valeur hémolytique de cette substance.

Depuis les travaux de Ransom, la propriété anti-hémolytique de la saponine vis-à-vis de la cholestérine a été utilisée, soit pour identifier la cholestérine, soit pour rechercher cette substance et même la doser dans différents organes normaux ou pathologiques. Le sérum a aussi été étudié à ce point de vue. Nous pouvons citer en particulier l'intéressant mémoire de Herz et Landsteiner; ces auteurs ont noté une suspension de l'hémolyse parfois très marquée avec des sérums ictériques; ils l'attribuent à une forte augmentation du taux de la cholestérinémie.

Sans entrer dans la discussion de savoir si la cholestérine partage ou non avec d'autres substances de l'ordre des lipoïdes cette propriété suspensive, nous nous bornerons à relater les rapports que nous avons constatés entre la propriété anti-hémolytique des sérums vis-à-vis de la saponine et leur teneur en cholestérine.

Nous avons utilisé la saponine de Poulenc dont le pouvoir hémolysant est de un demi-dixième de milli-

gramme dans un volume de deux centimètres cubes de solution isotonique de chlorure de sodium.

Le sérum humain, normal quant à sa teneur en cholestérine, a déjà un pouvoir suspensif de l'hémolyse très marqué; les sérums renfermant une forte dose de cholestérine ont un pouvoir suspensif d'ordinaire encore plus marqué.

Voici la disposition de l'expérience :

Tubes	Sérum du malade	Saponique à 1 0/00	Eau salée à 8 0/00	Globules rouges à 5 0/0
1	2	2	14	4
2	2	3	13	4
3	2	5	11	4
4	2	8	8	4
5	2	10	6	4
6	2	12	4	4
7	2	14	2	4
8	2	16	0	4

Chaque chiffre de ce tableau représente une division d'une pipette graduée en dixièmes de centimètre cube, soit un dixième de centimètre cube.

Nous nous sommes assuré tout d'abord que le chauffage des sérums à 55 et même à 65 degrés ne modifiait en rien le résultat. Nous avons recherché ensuite si les différents globules rouges avaient la même résistance.

Les hématies de lapin et de cobaye doivent être rejetées comme trop fragiles. On peut utiliser les globules rouges de chien et d'homme. Cependant les globules de chien sont généralement un peu plus résistants et les hématies humaines n'ont pas toutes la même résistance. Aussi il est bon de toujours faire des expériences en série avec les mêmes globules et d'avoir dans chaque série une épreuve de contrôle avec un sérum humain de teneur normale en cholestérine; autrement dit, il est bon d'avoir chaque fois un contrôle de la limite de l'hémolyse pour un sérum normal.

En pratique, il suffit de prendre des globules connus; nous nous sommes généralement servis de nos propres globules recueillis par piqûre au doigt. L'essentiel est de bien laver les globules dans de l'eau citratée isotonique et d'opérer avec des globules frais.

La différence entre les différents globules humains et entre ceux-ci et les globules de chien est trop minime pour faire sérieusement varier les résultats des expériences. Nous avons, à l'aide de notre méthode, pratiqué un très grand nombre d'examens et les résultats se sont toujours montrés concordants. Il nous semble que c'est bien la cholestérine qui joue le principal rôle. En effet, des sérums très anti-hémolytiques dans la réaction de Wassermann (lèpre), mais d'une teneur normale en cholestérine se sont comportés comme des sérums normaux.

Voici, à titre d'exemples, quelques-uns des résultats obtenus avec des sérums dont la teneur en cholestérine nous était connue : on voit que les variations sont assez

marquées. La lettre H veut dire hémolyse; le signe 0, pas d'hémolyse.

Tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	Cholestérine dosée par Grigaut
Saponine	2	3	5	8	10	12	14	16	
1) Urémie	0	0	0	0	0	0	0	H	6,50
2) Lithiase biliaire	0	0	0	H	H				2,10
3) Sérum lactescent	0	0	0	0	0		H	H	3,65
4) Néphrite	0	0	0	–	H				2,50
5) Néphrite	0	0	0	0	H				3,65
6) Lithiase biliaire	0	0	0	–	H	H	H	H	2,50
7) Lithiase biliaire	0	0	0	H	H				2
8) Fièvre typhoïde	0	0	H	H	H	H	H	H	1,50
9) Tuberculose	0	0	H	H	H	H	H	H	1,40
10) Cirrhose biliaire	0	H	H	H	H	H	H	H	1,40
11) Ictère catarrhal sans rétention	0	0	0	H	H	H	H	H	1,40
12) Ictère catarrhal sans rétention	0	0	H	H	H	H	H	H	1,35

On peut conclure de ces expériences que tous les sérums ont une action empêchante vis-à-vis de l'action hémolytique de la saponine, puisque, sans adjonction de sérum, l'hémolyse se produit toujours avec deux dixièmes de centimètre cube de saponine à 1 p. 1000, fait que nous n'avons jamais observé dans nos expériences avec des sérums.

Pour un sérum normal, l'hémolyse commence en général au tube 3 contenant 5 dixièmes de centimètre cube de saponine à 1 p. 1000. Lorsque l'hémolyse commence seulement au tube 4, contenant 8 dixièmes de centimètre cube de saponine à 1 p. 1000, on peut affirmer

que le sérum examiné contient au moins 2 grammes de cholestérine pour 1000.

Lorsque l'hémolyse ne commence qu'au tube 5, contenant 1 centimètre cube de saponine à 1 p. 1000, on est à peu près sûr que le sérum contient au moins 3 grammes pour 1000 de cholestérine.

Au-dessus de ce taux, les résultats paraissent inconstants. Peut-être d'autres facteurs interviennent-ils? C'est ainsi que, avec le sérum d'un ictérique — lithiase biliaire avec rétention biliaire probable — qui contenait 5 gr. 60 de cholestérine p. 1000, nous avons dû aller jusqu'à 30 divisions, soit 3 centimètres cubes de saponine à 1 p. 1000, pour obtenir l'hémolyse.

Nous nous sommes demandés si l'élément ictère n'intervenait pas pour empêcher l'hémolyse. Ce n'est pas probable, car avec du sérum d'ictériques non lithiasiques, de teneur normale en cholestérine, nous avons eu le même résultat qu'avec du sérum normal : l'hémolyse a commencé à 5 divisions.

Nous avons voulu savoir si les substances biliaires autres que la cholestérine n'étaient pas antagonistes de la saponine. Nous avons essayé la bile du cobaye : il n'y a pas eu d'action anti-hémolytique.

Nous avons alors essayé les solutions de taurocholate et de glycocholate de chaux.

Voici quels ont été les résultats :

TUBES	1	2	3	4	5
Saponine	1/4	1/2	1	2 1/2	5
Taurocholate ou Glycocholate.	10 *a*)	10	10	10	10
Eau salée	6	5	5	4	1
Globules rouges.	4	4	4	4	4
Résultats.	H	H	H	H	H

a) 10 divisions = 2 milligrammes de sels biliaires.

Donc, 2 milligrammes de sels biliaires pour un volume de 2 centimètres cubes de solution isotonique, non seulement n'empêchent pas l'hémolyse, mais l'activent ; en effet, sans l'adjonction de sels biliaires, l'hémolyse se produit à un demi-dixième de milligramme de saponine, mais ne se produit pas à un quart de dixième de milligramme. Or, avec adjonction de sels biliaires, l'hémolyse se montre à cette dernière dose.

Ces résultats confirment les travaux de Ribadeau-Dumas sur le pouvoir hémolytique des sels biliaires.

Notre méthode de dosage approximatif de la cholestérine présente donc une application clinique facile et peut rendre des services.

De l'ensemble de nos recherches et des dosages faits par Grigaut sur des individus sains et des malades étudiés par M. Chauffard avec ses élèves Guy Laroche, Ch. Richet fils et nous-même, il résulte que le chiffre normal de cholestérine dans le sang varie entre 1 gr. 40 et 1 gr. 80 pour 1000.

Les affections apyrétiques ne modifient pas le taux de la cholestérine.

La cholestérinémie est influencée au plus haut point par *les infections*. MM. Chauffard, Guy Laroche et Grigaut viennent de consacrer à ce sujet un travail d'ensemble où ils reproduisent de nombreuses courbes.

D'une façon générale, une infection légère ne modifie pas le taux de la cholestérine dans le sérum sanguin; une infection forte l'abaisse.

Si l'infection est courte, l'hypocholestérinémie est de peu de durée et le taux redevient vite normal.

Si l'infection est longue, le retour au bon état général est marqué par une hypercholestérinémie qui peut se prolonger au-delà de la convalescence.

Le type des maladies à réaction hypercholestérinémique prolongée est *la fièvre typhoïde*.

Le taux de la cholestérine, qui descend parfois au-dessous de 1 gramme pendant le premier septénaire, commence à remonter dans les septénaires suivants.

Il monte alors très vite, arrive à des chiffres au-dessus de 2 et 3 grammes et reste élevé pendant toute la convalescence. Le maximum est atteint entre le 27e et le 56e jour. Une fois le maximum atteint, la courbe s'abaisse assez rapidement pour revenir à la normale dans un délai de trois semaines environ, mais qui peut varier suivant les cas.

Dans le graphique publié par M. Chauffard, la courbe de cholestérinémie dépasse la normale au 9e jour, ne revient à 1 gr. 50 qu'au 38e jour de la fièvre typhoïde. Il s'agit d'une fièvre typhoïde de courte durée.

Il est à noter que le taux de la cholestérinémie chez les typhiques augmente toujours avant la reprise de l'alimentation. La cholestérine qui passe dans le sang n'a donc pas une origine étrangère. L'apparition d'une forte cholestérinémie coïncide souvent avec l'amaigrissement brusque qu'on observe presque constamment chez les typhiques. Il s'agit peut-être d'une utilisation, d'une transformation des graisses banales de l'organisme.

Quoi qu'il en soit, l'hypercholestérinémie typhique est d'autant plus intéressante pour nous que la fièvre typhoïde semble jouer un certain rôle étiologique vis-à-vis de la lithiase biliaire.

Elle contraste en somme avec la plupart des hypercholestérinémies qui succèdent, comme l'ont montré M. Chauffard et ses élèves, à l'hypocholestérinémie de la phase aiguë dans les maladies infectieuses : érysipèle et pneumonie franche, par exemple.

Dans ces maladies cycliques, les deux courbes thermique et cholestérinémique se croisent en sens inverse et s'entre-croisent au moment de la défervescence. Il semble qu'il y ait une crise cholestérinémique comme il y a une crise urinaire, chlorurique, uréique.

Enfin, il existe toute une série d'infections où la cholestérinémie n'augmente pas et même s'abaisse.

Ce sont les *infections chroniques ou graves* où l'organisme ne se défend pas.

La courbe d'endocardite septique terminée par la mort, donnée par M. Chauffard, les taux de cholestérine trouvés par Ch. Richet fils et Grigaut chez les tuberculeux fébriles à mauvais état général sont un

exemple de ces hypocholestérinémies dans les infections durables à mauvais pronostic.

A côté des états infectieux aigus à hypercholestérinémie, nous devons signaler *les états dyscrasiques* modifiant le taux de la cholestérine dans le sang.

MM. Chauffard, Guy Laroche et Grigaut ont montré l'augmentation considérable de la cholestérine dans l'urémie et dans les néphrites chroniques avec œdèmes. Il s'agit bien de l'élément néphrite, car dans les cardiopathies avec œdèmes, à la phase asystolique, ces auteurs ont vu le taux de la cholestérinémie rester normal, oscillant entre 1 gr. 10 et 1 gr. 60.

La cholestérine n'est pas retenue dans les liquides d'œdème où elle ne passe pas plus que dans le liquide céphalo-rachidien, le liquide ammotique, les liquides d'épanchement pleural ou ascitique de nature séro-fibrineuse.

Enfin, il existe toute une classe de malades très intéressants pour nous chez qui le taux de la cholestérinémie est augmenté : ce sont les malades atteints de certaines manifestations *hépatiques*.

Depuis longtemps, on a remarqué que le sérum des ictériques était souvent lactescent.

Or la plupart des ictériques par rétention ont de l'hypercholestérinémie.

Ce qui frappe en parcourant un tableau de dosages pratiqués chez des hépatiques, c'est que les gros chiffres portent sur deux séries de malades, les *lithiasiques biliaires* et les *xanthélasmiques*.

Nous donnons ici les chiffres de la cholestérinémie chez certains hépatiques. Ces chiffres, communiqués

par Grigaut, se rapportent presque tous à des malades que nous avons suivis; on trouvera plus loin l'observation de certains d'entre eux.

Taux de la cholestérinémie chez les hépatiques

I. — Lithiase biliaire.

	Cholestérine dans le sang	Cholestérine dans la bile	Observations
1	5,60		
2	5,25	0,90	
3	4,50		
4	4,30		
5	4		
6	3,90		Tombe à 1,80 après opération.
7	3,85		
8	3,85		
9	3,85		
10	3,80		
11	3,20		
12	3,20		
13	3		
14	2,90		
15	2,80		
16	2,70		
17	2,50		
18	2,50		
19	2,40		
20	2,40		
21	2,25		
22	2,10		
23	2	0,15	Bile de fistule.
24	2		
25	1,95		Fièvre.
26	1,80		
27	1,80		Après cholécystostomie.
28	1,75		
29	1,70		Après crise douloureuse et expulsion de calculs.

II. — Cancers du foie et des voies biliaires.

	Cholestérine dans le sang	Observations
30	5,76	Cancer du pancréas. Ictère foncé.
31	5,35	Ictère par rétention.
32	4,10	— —
33	3	— —
34	2,80	— —
35	2,10	— —
36	1,92	Pas de rétention biliaire.
37	1,90	Ictère par rétention.
38	1,80	Sarcome du foie sans ictère.
39	1,50	Pas d'ictère.

III. — Cirrhoses angiocholites, cholécystites, ictère simple.

40	2,50	Angiocholite aiguë avec rétention : 0,80 après guérison.
41	2,25	
42	1,96	
43	1,95	
44	1,85	
45	1,75	Ictère infectieux bénin.
46	1,75	
47	1,50	Ictère infectieux bénin.
48	1,50	Ictère infectieux bénin.
49	1,25	
50	1,20	
51	1,05	

IV. — Ictères hémolytiques. Insuffisance hépatique

52	1,70	Ictère hémolytique.
53	1,60	
54	1,55	
55	1,50	Ictère grave.
56	1,50	Ictère hémolytique.
57	1,40	Ictère hémolytique.

V. — Xanthélasma et xanthome.

58	5,75	
59	5,50	Éléments en voie d'accroissement.
60	5,30	
61	2,80	
62	2,40	
63	2,30	Le processus évolutif paraît arrêté.
64	2,10	
65	1,65	

En examinant les chiffres de ces dosages, on voit que chez les lithiasiques, sur 29 sérums examinés, deux seulement sont au-dessous de 1 gr. 80, chiffre normal fort. Encore peut-on noter que 1 gr. 70 a été trouvé chez un malade qui venait d'expulser des calculs. Sur les deux malades ayant donné 1 gr. 80, l'un fut examiné après une cholécystostomie, par conséquent dans des conditions particulières. Le lithiasique ayant une cholestérinémie de 1 gr. 85 p. 1000 était fébricitant et nous avons vu que la fièvre faisait, en général, baisser le taux de la cholestérinémie.

De sorte que tous les lithiasiques, sans complication, dont nous avons fait doser la cholestérinémie, avaient un taux supérieur à 2 grammes et atteignant dans 10 cas sur 29, 3 grammes et plus, jusqu'à 5 gr. 60.

Chez les malades atteints d'ictère par rétention d'origine non lithiasique, il y a un contraste frappant entre les cancers de la tête du pancréas et les ictères infectieux, catarrhaux et autres. Dans le premier cas, comme dans la lithiase biliaire, hypercholestérinémie, montant à 4 et 5 grammes; dans le deuxième, taux nor-

mal ou abaissé. Cette différence peut s'expliquer ainsi : dans les ictères infectieux, la cellule hépatique est touchée; la sécrétion biliaire est diminuée.

Il y a stase vésiculaire, infection, mais il arrive peu de bile et dans cette bile peu de cholestérine. Aussi ne se forme-t-il pas de calculs.

Dans le cancer de la tête du pancréas et des voies biliaires, au contraire le foie fonctionne normalement, comme en témoigne l'hypertrophie de la vésicule et les quantités de bile que donne une fistule biliaire pratiquée dans ce cas. L'excès de cholestérine passe dans le sang comme les autres éléments de la bile qui viennent imprégner les tissus et produire l'ictère. Si des calculs ne se forment pas dans la vésicule, c'est que le blocage est absolu, que la maladie évolue trop vite et peut-être que les sels biliaires et les savons qui maintiennent la cholestérine à l'état soluble restent en quantité suffisante.

A côté des gros chiffres de cholestérinémie de la lithiase biliaire, on est frappé, dans la série des hépatiques, par les gros chiffres qu'on trouve chez les malades atteints de *xanthélasma* et de *xanthome*. Gilbert a bien voulu nous communiquer ceux que nous avons inscrits dans notre tableau. Il est certain que le taux de 5 gr. 70 de 5 gr. 30 qu'on trouve chez des porteurs d'éléments xanthélasmiques sont tout à fait inhabituels. Il ont été constatés chez des malades dont le xanthélasma était en évolution. Les autres chiffres, dont la plupart sont cependant au-dessus de la moyenne, appartiennent à des individus chez qui le processus xanthélasmique est arrêté depuis un certain temps.

Or, les recherches histo-chimiques et la réaction de Liebermann ont montré à MM. Chauffard et Guy Laroche que l'on devait considérer l'élément du xanthélasma comme un « dépôt local de cholestérine ». Ils sont même allés plus loin, et ils ont vu que chez la plupart des ictériques, surtout dans les ictères par rétention, la peau de la région palpébrale inférieure, à l'angle interne de l'œil, contenait une proportion de cholestérine plus forte que la peau du bras par exemple. Ils se sont fondés sur ces constatations pour décrire un état préxanthélasmique. Nous-même, dans une série de cas, avons fait des biopsies, d'une part à l'angle interne de l'œil, d'autre part au pli de l'aîne, dans une région riche en glandes sébacées. Nous avons constaté, d'une façon à peu près constante, que la réaction de Liebermann, à peine perceptible chez les individus normaux, était très marquée chez ceux qui avaient un taux de cholestérinémie élevé et surtout un état lithiasique biliaire.

Dans tous nos cas positifs, il y avait une différence marquée en faveur de la peau de la région palpébrale. Toujours la réaction fut positive et intense pour la peau palpébrale des lithiasiques avec ictère.

Si nous avons choisi, comme biopsie de contrôle, une région riche en glandes sébacées, c'est pour répondre à une objection possible : que la réaction de Liebermann est plus marquée avec la peau de la paupière à l'angle interne de l'œil parce que la peau de cette région est plus riche en graisse que la peau de l'avant-bras. Nos expériences, en montrant une différence visible dans l'intensité de la réaction de Liebermann entre deux frag-

ments de peau à peu près aussi riches l'un que l'autre en matières grasses, font tomber cette objection.

Nous avons, à plusieurs reprises, constaté le fait suivant : un malade fait une poussée de colique hépatique avec ictère par rétention; on constate, avec le produit de la biopsie palpébrale, la réaction de Liebermann positive; le malade guérit, son ictère disparaît complètement; une nouvelle biopsie, faite dans la région palpébrale symétrique donne, alors que la peau paraît normale, une réaction de Liebermann positive. Il y a donc persistance de l'infiltration de la peau par la cholestérine bien après les accidents qui avaient causé l'ictère. De même, chez les lithiasiques biliaires sans ictère, et dont la dernière grande crise remonte à des années, on trouve une réaction de Liebermann positive avec la peau de la paupière.

Parallèlement à ces faits, se place l'hypercholestérinémie permanente chez les lithiasiques en dehors de la colique hépatique. Témoin, deux dosages pratiqués chez une même malade : l'un pendant un ictère par rétention suite de colique hépatique donne 1 gr. 80; le deuxième après guérison donne 2 gr. 10. Il y a donc un état biologique très particulier dans la lithiase biliaire.

S'il y a donc *prédisposition régionale* pour le xanthélasma, nous pouvons adopter la conclusion de M. Chauffard : il y a à l'angle interne de la paupière inférieure d'une part traumatisme tégumentaire minime, mais souvent répété, causé par les mouvements de plicature de la peau, d'autre part richesse vasculaire extrême des téguments; ce sont les conditions les plus favorables à

l'apparition de la plaque xanthélasmique : *apport vasculaire riche et facile de cholestérine et cause fonctionnelle de fixation locale.*

Il n'est pas rare de trouver chez le même malade hypercholestérinémique l'association de plusieurs dépôts locaux de cholestérine.

Si on a fait du xanthélasma un symptôme d'hépatisme, c'est en raison de sa coïncidence fréquente avec des poussées ictériques, il est souvent signalé chez les lithiasiques.

Nous reproduisons plus loin l'observation d'un homme de 37 ans chez qui on constatait à la fois :

a) Un double arc sénile ;

b) Des éléments de xanthélasma palpétral ;

c) Un éclat diastolique à l'auscultation de l'orifice aortique.

Cet homme avait une tension élevée (17 centimètres au Pachon) et de l'hypercholestérinémie (2 gr. 80).

Chez une autre malade de 73 ans que nous avons pu suivre jusqu'à l'autopsie et qui présentait une cholestérinémie de 2 gr. 60, on trouvait à la fois un double arc sénile, un état préxanthélasmique des paupières, de l'athérome artériel généralisé et un calcul de cholestérine pure du volume d'un œuf de pigeon dans la vésicule.

Seule, la notion nouvelle de l'hypercholestérinémie pouvait nous faire mettre un même lien pathogénique entre des lésions au premier abord étrangères les unes aux autres.

Les données nouvelles sur la formation de la cho-

lestérine dans le corps jaune peuvent nous expliquer les relations entre la grossesse et la lithiase.

Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, d'une étude suivie portant sur 112 femmes, ont pu déduire que, dans la règle, au cours de la grossesse, le taux de la cholestérinémie était noblement augmenté. En effet, pendant toute la durée de la grossesse, le taux de la cholestérinémie dépasse en général 2 grammes et souvent 2 gr. 50. L'accouchement fait tomber le chiffre de la cholestérinémie, mais il ne tarde pas à remonter pour atteindre son maximum vers le dixième jour après l'accouchement. Il décroît alors lentement pour ne revenir à la normale que vers le soixante-dixième jour.

Quelle que soit l'interprétation qu'on donne à cette hypercholestérinémie gravidique et post-gravidique, on doit la constater. Si l'on rapproche de ce fait, l'apparition si fréquente de manifestations de lithiase biliaire dans l'état gravidique ou post-gravidique et la notion de grossesse dans les antécédents des femmes lithiasiques, si on rapproche l'hypercholestérinémie pathologique, on ne peut faire autrement qu'établir un rapport. Le lien biologique entre grossesse et lithiase paraît bien être l'hypercholestérinémie.

MM. Chauffard et Guy Laroche ont cherché à voir si l'hypercholestérinémie de la grossesse n'était pas liée au fonctionnement de l'ovaire. Ils ont donc étudié *le corps jaune* à différents stades et voici les constatations, encore inédites, qu'ils ont faites :

Au point de vue *macroscopique*, le corps jaune de l'ovaire est un véritable *adénome passager*. Sa fonction

est très mal connue. Il paraît lié à la menstruation et la grossesse. Entre le corps jaune de la menstruation et le corps jaune de la grossesse, il n'existe pas de différences essentielles. On peut seulement noter que le corps jaune de la grossesse est plus volumineux et dure plus longtemps que le corps jaune menstruel.

Quoiqu'il en soit, l'un et l'autre commencent par une hémorragie locale dans l'ovaire qui devient rouge, congestionné; peu à peu, le noyau hémorragique jaunit, prend une teinte ocre, un aspect lobulé; enfin il devient fibreux, dur, scléreux, a l'aspect d'un noyau enkysté dans l'ovaire. Son évolution active est terminée. Parfois il subit la dégénérescence kystique.

Au point de vue *histologique*, M. Mulon a depuis longtemps comparé le corps jaune à la glande surrénale.

En effet, sur une coupe de corps jaune, on voit un assemblage de cellules symétriquement disposées sous forme de travées qui rayonnent de la périphérie au centre. Ce sont de grandes cellules à noyau large et pâle qui semblent chargées de graisse. A la phase hémorragique du début, on voit une coque de cellules ayant tous les caractères des cellules adultes, tandis que le centre est hémorragipare.

Peu à peu, les cellules périphériques envahissent la zone hémorragique et l'adénome est constitué.

Dans une dernière phase régressive, on assiste à une transformation conjonctive, cicatricielle.

Ces constatations n'ont trait qu'à la structure histologique du corps jaune. Elles laissent de côté la physiologie et la sécrétion du corps jaune.

Les recherches de Mulon, qui le premier, en France, étudia les graisses banales et les graisses supérieures (lipoïdes), ont montré qu'au niveau du corps jaune, on pouvait distinguer deux sortes de corps gras.

Dans les cellules du corps jaune à la période d'état, on voit, sur des coupes colorées à l'acide osmique :

1° De grosses granulations noires, arrondies qui tantôt n'occupent qu'une partie de la cellule, tantôt bourrent tout le corps cellulaire. Ces granulations sont des graisses banales.

2° Des formations cellulaires colorées en grisâtre et qui dans certaines cellules ont l'aspect de pelotons tout à fait comparables à ce que les Allemands ont décrit sous le nom de *centrophormies*. Ce sont des lipoïdes.

Ces recherches montrent que les graisses du corps jaune sont de structure complexe. Le corps jaune est le siège de phénomènes très actifs de sécrétion cellulaire. Nous en comprenons mieux l'intérêt depuis que l'on étudie dans les autres organes des formations analogues sous le nom de *mitochondries*, de *chondriomites*, formations qui jouent dans la sécrétion cellulaire un rôle si important.

Ces faits étaient intéressants et montraient qu'en réalité on ne connaissait du corps jaune qu'une faible partie de ses propriétés physiologiques. Ils ne pouvaient faire soupçonner un rapport possible entre la physiologie du corps jaune et la lithiase biliaire.

Or, nous avons vu les rapports étroits de la grossesse et de la lithiase biliaire et nous venons de signaler que

le lien probable entre l'une et l'autre était la cholestérinémie. Il était intéressant de savoir si le corps jaune n'avait pas une fonction lipoïdogène.

Les recherches anciennes étaient insuffisantes. Les recherches actuelles nous permettent de trouver la réponse désirée, grâce à une technique histo-chimique précise.

Au point de vue histologique, nous avons avec Guy Laroche examiné des coupes de corps jaune au *microscope polarisant* et nous avons constaté que les cellules essentielles de cet organe contenaient en abondance des *corpuscules bi-réfringents* ayant le siège et l'évolution des granulations colorées en gris par l'osmique et déjà vues par Mulon.

Sur les coupes colorées par le *Sudan III*, on voit une nappe de *granulations jaune orangé*, tandis qu'il y a de grosses boules rouges qui sont des graisses banales.

A la coloration par le *Nilblau*, on observe : des boules rouges qui sont des graisses ordinaires, des taches bleues qui correspondent à des lipoïdes phosphorés, enfin des *granulations rose pâle* qui représentent des *éthers de la cholestérine*.

Histologiquement, il y a donc de la cholestérine dans le corps jaune.

En coupant des corps jaunes à la congélation à différents stades, on constate que les corpuscules présentent les réactions caractéristiques de la cholestérine : biréfringence, coloration en jaune orangé par le Sudan III, en rose pâle par le Nilblau augmentent progressivement.

Grigaut a confirmé la présence de la cholestérine dans le corps jaune par de nombreux dosages pratiqués sur divers animaux.

L'abondance de la cholestérine dans le corps jaune et la variation probable de son taux amènent à considérer cette formation comme un organe lipoïdogène passager.

Le rôle du corps jaune paraît donc être, en partie tout au moins, de fabriquer de la cholestérine. Ainsi peut s'expliquer l'hypercholestérinémie de la grossesse. On remonte donc ainsi à la genèse de l'hypercholestérinémie et on saisit la relation entre la grossesse et la lithiase biliaire.

2. — Le Passage de la cholestérine du sang à la bile.

Nous avons jusqu'ici établi les faits suivants en ce qui concerne la question de la cholestérine dans la lithiase biliaire :

1° Il y a de la cholestérine dans les calculs biliaires.

2° Les lithiasiques ont de la cholestérine en excès dans le sang.

Il nous faudrait trouver le lien entre ces deux propositions et voir si la teneur de la cholestérine dans la bile est variable. Si elle l'est, peut-on saisir les causes de cette variabilité et le passage de la cholestérine du sang à la bile?

Une première étude s'impose : c'est de voir si la cholestérine introduite en nature dans l'organisme passe dans la bile.

Les injections de cholestérine dans le sang sont très

difficiles, car la cholestérine n'est soluble que dans des substances toxiques ou hémolytiques et les émulsions colloïdales dans l'eau sont à taux trop faible pour avoir une influence.

L'injection de cholestérine dans les tissus est une méthode infidèle, car Kawamura a bien montré que la cholestérine introduite dans l'organisme peut y demeurer sans transformation. Voici quelles ont été ses expériences :

Il a injecté dans le péritoine de cobayes comparativement : du sérum physiologique à 9 p. 1000, de la lessive de potasse très diluée isotonique, de l'huile d'olives, une émulsion de cholestérine dans 3 à 5 centimètres cubes d'eau salée physiologique.

La cholestérine employée fut : un éther de cholestérine extrait du rein par Windaus et un mélange d'éther oléique et d'éther palmitique de cholestérine.

L'examen du contenu péritonéal est pratiqué après à 18, 20 à 24, 48, 72 et 96 heures.

Dans les expériences de contrôle faites avec les substances autres que la cholestérine, on trouve dans l'exsudat péritonéal déterminé par l'infection, des leucocytes polynucléaires neutrophiles, acidophiles et pseudo-éosinophiles, des lymphocytes et des cellules épithéliales desquamées. Dans tous les cas, on a trouvé des granulations colorées en rouge orangé par le Sudan III, en rouge par le rouge neutre; jamais, on n'a pu constater la bi-réfringence.

Au contraire, dans les deux expériences faites avec les éthers purs de la cholestérine, on a trouvé pendant

deux jours après l'injection des corpuscules bi-réfringents dans les lymphocytes.

Après l'injection des mélanges d'oléate et de palmitate de cholestérine, on trouve un assez grand nombre de gouttes bi-réfringentes et des masses de forme irrégulière dans un petit nombre de lymphocytes et de mononucléaires et en dehors des éléments. Parmi ces substances bi-réfringentes, un certain nombre se colorent en rouge orangé par le Sudan III. D'autres se colorent en rouge franc et perdent la bi-réfringence, tandis que les précédents la conservent. Pas de coloration par le rouge neutre. Coloration légèrement rosée par le Nilblau.

Au bout de 48 heures, on trouve par champ microscopique environ deux à quatre éléments figurés chargés de gouttes bi-réfringentes. On voit également de petits corps ovales ou polygonaux bi-réfringents, généralement isolés dans les cellules. Lorsqu'il y en a plusieurs, ils sont séparés par une petite courbe protoplasmique. Les cellules qui contiennent les corpuscules bi-réfringents sont des mononucléaires à gros noyaux, souvent lacunaires. Elles présentent souvent des figures de division.

Au bout de 64 heures, les cellules à corps bi-réfringents sont moins nombreuses.

Pour savoir si les gouttes bi-réfringentes se formaient dans les cellules ou étaient absorbées par phagocytose, Kawamura a fait l'expérience suivante :

Injection dans le tissu cellulaire du dos d'un cobaye d'un mélange non émulsionné de trois parties d'éther oléique de cholestérine et une partie d'éther palmitique

de cholestérine. Dans l'exsudat, aussi bien dans les cellules qu'autour d'elles, on voit des amas d'aiguilles brillantes, mais jamais de boules bi-réfringentes.

Cette expérience montre l'importance de l'état physique de la substance injectée et que l'activité des échanges cellulaires ne joue pas de rôle déterminé. Quoi qu'il en soit, on voit que la cholestérine injectée en l'état physique qui donne la bi-réfringence, garde dans les humeurs et les cellules cette propriété.

Nous avons vu 48 heures après injection d'émulsion colloïdale d'oléate de cholestérine dans la vésicule biliaire d'un chien dont le cholédoque était lié, que le liquide retiré contenait une quantité de gouttes bi-réfringentes et présentant les caractères colorants des éthers de la cholestérine. Quelques cellules desquamées de l'épithélium vésiculaire ne contenaient pas de graines bi-réfringentes.

Les parois de la vésicule ne les avaient pas absorbées.

Quelle que soit la voie d'injection, la cholestérine et ses éthers restent donc au point injecté et ne diffusent pas ou diffusent très lentement.

Il est donc nécessaire d'avoir recours à l'*introduction de la cholestérine par la voie gastrique*; d'ailleurs cette méthode a l'avantage de se rapprocher au maximum des conditions normales. En effet, c'est par l'alimentation que l'organisme absorbe les substances d'où il tire la cholestérine : graisses, cervelle, œufs, etc.

Une partie de la cholestérine ingérée soit en nature, soit à l'état de combinaison organique, passe sans être absorbée et peut être retrouvée dans les fèces. Kusumoto

a retrouvé dans les excréments d'un chien nourri exclusivement de viande un mélange de cholestérine et de coprostérine renfermant jusqu'à 78 p. 100 de cholestérine.

Kusumoto a pu néanmoins prouver qu'il y avait une absorption directe de la cholestérine dans l'intestin.

Un chien de 14 à 15 kilogrammes, porteur de fistule biliaire, élimine par la bile de 0 gr. 442 à 0 gr. 0797 de cholestérine par jour. Or les excréments d'un chien normal en contiennent de 0 gr. 0212 à 0 gr. 0319 par jour. La viande contient 0 gr. 0765 p. 100 de cholestérine, donc plus que n'en emportent les fèces. Il disparaît donc de la cholestérine ingérée pendant le parcours intestinal.

On observe le même phénomène quand on ajoute de la cholestérine ou des éthers de cholestérine aux aliments. Cette disposition montre qu'il y a de la cholestérine absorbée dans l'intestin. Cette cholestérine passe certainement dans le sang.

Pribram en introduisant 1 à 2 grammes de cholestérine en émulsion huileuse par jour dans l'estomac de lapins a vu augmenter le taux de la cholestérine dans le sang.

Guy Laroche et Grigaut dans des expériences encore inédites ont vu monter le taux de la cholestérinémie chez des chiens nourris d'une façon prolongée avec des aliments riches en cholestérine (cervelles).

Le taux normal de la cholestérinémie du chien est de 1 gr. 50. Après plusieurs mois de régime, on a trouvé 2 grammes. A l'autopsie, la bile vésiculaire contenait 0,45 p. 1000, chiffre normal fort.

La teneur de la bile en cholestérine varie-t-elle d'une façon parallèle? Les avis des auteurs qui se sont occupés de cette question sont différents.

Naunyn affirme que le taux de la cholestérine dans la bile est fixe tant que la bile est normale. S'il augmente dans la bile des lithiasiques, c'est par suite de la desquamation de l'épithélium vésiculaire.

Pour Bondzynski et Humnicki, pour Jankau, pour Pribram, etc., le taux de la cholestérine est fixe dans la bile.

Il y a certainement une très grande difficulté à résoudre cette question. On ne peut suivre chez l'homme ni chez l'animal l'état de la bile vésiculaire; il faut avoir recours à des fistules biliaires qui donnent une bile toute différente.

Cependant les expériences de H. Goodman sur l'influence de la nourriture sur l'excrétion des acides biliaires et de la cholestérine par la bile ont donné des résultats qui semblent assez probants pour qu'il soit intéressant de les citer.

Elles ont été faites sur un chien de 4.500 grammes, porteur d'une fistule biliaire. La bile des 24 heures était soigneusement recueillie chaque jour à midi. Comme nourriture, le chien recevait du pain de Spratt, de très faible teneur en graisse, de la farine, des os, de la viande. L'azote ingéré représentait environ 10 grammes par jour. A ce fond de nourriture était ajoutée la substance alimentaire à étudier.

Les courbes que l'auteur reproduit indiquent la variation de la quantité de bile excrétée sous l'influence de diverses substances et les variations des acides biliaires

et de la cholestérine tant en quantité absolue qu'en pourcentage.

En ce qui concerne la cholestérine, on voit qu'elle est augmentée par une alimentation riche en albuminoïdes. La cholestérine n'est pas en rapport avec la quantité totale de la bile; souvent, les deux courbes se croisent. Signalons tout particulièrement l'augmentation du taux de la cholestérine dans la bile sous l'influence de la cervelle. Au contraire, la cervelle n'augmente pas le taux des acides biliaires.

Nous pouvons rapprocher de ce fait expérimental, l'observation publiée par M. Chauffard où une crise de colique hépatique succéda à l'absorption quotidienne de onze jaunes d'œufs, pendant trois mois, soit en tout 1.034 œufs comptés. Uniquement en ce qui concerne les œufs, la dose quotidienne de cholestérine ingérée était de 2 gr. 75. Nous n'avons, dans ce cas, ni dosage dans le sang, ni dosage dans la bile, mais nous pouvons supposer qu'il y a eu augmentation de la cholestérine des deux côtés.

Pour mieux mettre en lumière l'influence de la cholestérine introduite dans l'organisme, Goodman a fait des injections intra-veineuses de cholestérine dissoute dans de l'albumine d'œuf et de la lécithine.

Les résultats des dosages de bile n'ont pas été concluants.

Kusumoto s'est servi de l'action hémolytique de la toluylènediamine pour augmenter la teneur en cholestérine du sérum en mettant en liberté la cholestérine contenue dans les globules.

Il a vu, par dosages successifs de la bile de fistule, la teneur de la bile en cholestérine augmenter après l'injection de la toluylènediamine.

Si on opère sur un animal non fistulisé, on observe une augmentation de la teneur des fèces en cholestérine. La cholestérine de la bile s'élimine par l'intestin.

Il semble donc que, sous l'influence de certaines substances, la teneur de la cholestérine dans la bile augmente. Elle est précédée d'une augmentation de la cholestérinémie.

Quel est le mécanisme de passage de la cholestérine du sang à la bile?

Le foie joue-t-il un rôle dans la sécrétion ou l'excrétion de la cholestérine?

Grigaut a dosé la cholestérine dans le sang extrait de la veine porte et de la veine sus-hépatique de plusieurs chiens, à jeun et en période de digestion. Il a toujours trouvé un taux identique en amont et en aval du foie et ce taux était le même que dans le sang périphérique.

De ces dosages, on doit conclure à la sécrétion de la cholestérine de la bile par le foie. En effet, si le foie ne sécrétait pas la cholestérine de la bile, le sang, en traversant le foie, devrait s'appauvrir de la quantité de cholestérine excrétée par la bile. Or il conserve la même teneur.

Les fait pathologiques confirment cette hypothèse : un obstacle purement mécanique à l'occlusion des voies biliaires : cancer de la tête du pancréas par exemple, s'accompagne d'hypercholestérinémie; la cellule hépatique déverse dans le sang les produits qui ne passent

plus par la bile et le taux de la cholestérine augmente dans le sang.

Cette conception diffère des idées de Naunyn, déjà combattues par Aschoff. Pour Naunyn, en effet, la cholestérine de la bile serait secrétée par l'épithélium de la vésicule biliaire. Or, on ne retrouve pas, à l'état normal, par les examens histologiques, de cholestérine dans les parois de la vésicule et des canaux hépatiques, alors qu'on en voit toujours sous forme de gouttelettes bi-réfringentes et se colorant en rose pâle par le Nilblau, dans la bile contenue dans ces mêmes vésicules.

Nos examens ont porté sur des vésicules et des canaux hépatiques de chien à jeun et en digestion et des pièces d'autopsie.

Nous avons fixé nos pièces au formol salé à 5 p. 100 pendant 24 et 48 heures et les avons coupées au microtome à congélation.

Voici le résultat de nos examens :

Sur les vésicules et les voies biliaires de chien et les pièces humaines non pathologiques, nous n'avons vu dans l'épithélium biliaire que de rares gouttelettes biréfringentes isolées. Nous n'avons pas trouvé de cristaux de cholestérine.

Par la coloration au Sudan III et au Nilblau, nous avons mis en évidence des graisses banales en assez grande abondance, mais jamais de granulations ou de boules ayant les caractères de la cholestérine.

Dans les pièces provenant de lithiasiques, nous avons assez fréquemment rencontré, dans les parois de la vésicule, plutôt au-dessous de l'épithélium qu'entre les

cellules épithéliales, jamais dans les cellules épithéliales ou leucocytaires, des granulations, des boules ou même de petites masses présentant les caractères des éthers de la cholestérine : bi-réfringence ; coloration en rose violet très pâle par le Nilblau. Parfois, nous avons trouvé dans le fond de vésicules lithiasiques, surtout au voisinage des canaux de Luschka des formations enclavées assez volumineuses ayant l'aspect qu'Aschoff a décrit sous le nom de calculs intramuraux. Des granulations ou des petites boules se trouvaient en beaucoup moins grand nombre dans les canaux hépatiques et quelques-unes étaient intra-cellulaires.

Dans les cellules hépatiques, on voit un certain nombre de granulations bi-réfringentes ; mais jamais les coupes de foie ne donnent, avec les colorations spéciales aux lipoïdes, un aspect de richesse en cholestérine comme les coupes de capsule surrénale ou de corps jaune.

Quel que soit le rôle du foie dans la sécrétion de la cholestérine, nous pouvons affirmer la constance dans la lithiase biliaire d'hypercholestérinémie. Cette constatation est déjà très importante. Si on y joint la tendance au dépôt de cholestérine dans les tissus : réaction de Liebermann positive à l'angle interne de la paupière, on voit que le terrain biologique sur lequel se développe la lithiase biliaire est tout à fait particulier.

Donc, d'une part, calculs pigmentaires et calculs de cholestérine et le plus souvent coexistence des deux processus ; d'autre part, cholémie et cholestérinémie : voilà l'expression locale et générale de la lithiase biliaire au point de vue biologique.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude où nous avons cherché par l'analyse à découvrir chacune des causes d'ordre local ou général qui contribuait à la formation des calculs dans la vésicule biliaire, nous pouvons essayer un travail de synthèse et relier entre eux les différents processus qui président à la pathogénie de la lithiase biliaire. Nous arrivons ainsi aux conclusions suivantes :

I. — Le développement de la lithiase biliaire est lié aux causes suivantes :

a) Sous l'influence du traumatisme, de l'infection, de la stase, de l'hémolyse, de l'hyperproduction hématique de pigment, des calculs pigmentaires se déposent et s'organisent dans la vésicule.

b) Des calculs de cholestérine se forment dans des vésicules de stase, sur un terrain biologique spécial, caractérisé par la cholestérinémie et la tendance au dépôt local de cholestérine.

II. — Quelle que soit sa nature, la lithiase biliaire est liée à des modifications humorales importantes. Le sérum sanguin en témoigne par :

La cholestérinémie ;

La cholémie.

Ces deux états peuvent être parallèles ou dissociés. Dans ce cas, c'est toujours la cholestérinémie qui prédomine.

III. — L'importance de la cholestérine dans la constitution du calcul biliaire, le fait que la lithiase biliaire se développe à la suite de la grossesse et chez des suralimentés, des sédentaires et des ptosiques abdominaux mettent en valeur l'importance de l'hypercholestérinémie et de la stase biliaire : en effet, la grossesse, l'alimentation azotée et graisseuse favorisent l'augmentation de la cholestérine dans le sang ; la grossesse, la sédentarité, la ptose abdominale mettent obstacle au cours de la bile.

IV. — L'hypercholestérinémie seule, pas plus que l'infection seule, pas plus que la stase biliaire seule, ne sauraient expliquer la pathogénie de la lithiase biliaire, puisque certains malades à forte hypercholestérinémie (urémiques et brightiques) ne semblent pas faire de calculs biliaires.

V. — Il faut donc vraisemblablement la coexistence de deux facteurs au moins pour qu'un calcul se forme dans la vésicule :

a) Augmentation dans l'organisme de la substance lithogène. L'analyse du sérum sanguin le démontre.

b) Appel local : obstacle à l'écoulement de la bile, d'où stase et hypertension ; infection ; déséquilibre colloïdal des substances en solution dans la bile. Ce déséquilibre colloïdal, dont la cause nous échappe encore, paraît avoir une importance capitale, car c'est le facteur

nécessaire, tous les autres éléments étant réunis pour mettre en mouvement la formation des calculs.

VI. — La notion du terrain hypercholestérinémique peut être très importante au point de vue du pronostic général des lithiasiques. Elle explique la persistance ou le retour d'accidents biliaires, ou de troubles rentrant dans la série des maladies à cholestérine, après l'ablation des calculs et de la vésicule. L'extirpation du calcul ne guérit pas l'état qui a présidé à sa formation.

Cette question ne peut être jugée que par l'évolution des malades opérés de lithiase. Elle demande une observation de plusieurs années.

OBSERVATIONS

I. — Lithiase chronique.

Mlle Def..., 48 ans, entre à l'hôpital Cochin, salle Delpeuch, n° 20, le 15 décembre 1910, pour coliques hépatiques.

Depuis le mois de juin, elle est presque constamment en état de crise.

Rien à signaler dans les antécédents.

Première crise de colique hépatique, il y a dix ans, à 38 ans.

Deuxième crise, à 41 ans, calmée par la morphine.

Troisième crise, à 43 ans; quatrième à 45 ans.

Depuis lors, trois crises par an.

En juin dernier, crise durant 21 jours, s'accompagnant d'ictère et de décoloration des matières, d'urines acajou et de prurit.

De juillet à novembre, crises multiples.

Elle maigrit de 30 livres, cessa de s'alimenter.

Elle n'eut jamais de fièvre.

Actuellement, légère teinte subictérique; lésions de grattage. Pas de douleurs abdominales à la palpation.

Foie et rate normaux.

Pouls 72. Tension artérielle (Pachon) : 14.

Bruits du cœur un peu sourds.

Les matières commencent à se recolorer.

Cholestérine au moment de l'entrée : 3 gr. 85.

II. — Lithiase biliaire.

Mme X.., 40 ans, couturière, entre à l'hôpital Cochin, salle Delpeuch, lit n° 6, le 23 janvier 1911, pour un ictère avec décoloration des matières et cholurie datant de 5 semaines.

Antécédents. — Réglée à 17 ans; ménopause à 38 ans.

Première crise de colique hépatique en 1896, à 23 ans, avant son mariage.

Deuxième crise en 1905, à 34 ans. La malade était alors enceinte de 4 mois.

Troisième crise en 1906 à 35 ans : 4 mois après la naissance de son enfant et après une maladie de ce dernier.

Ces trois crises ont été accompagnées de douleurs très violentes; de vomissements bilieux, d'ictère, de décoloration des matières et de coloration des urines. Elles ont duré 4 à 5 jours à la suite desquels tous les symptômes aigus ont disparu.

Quatrième crise en 1909, à 38 ans. La douleur est encore intense, mais l'ictère plus foncé. Pas de vomissements.

Depuis cette époque, les crises se sont succédé à intervalles très rapprochés. La crise actuelle est la plus longue qui ait jamais été observée. Elle est moins douloureuse, mais l'ictère est beaucoup plus foncé. La malade a maigri.

Foie dur et douloureux, 16 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate normale.

Cœur. — Bruits du cœur droit plus forts et d'un timbre plus élevé que ceux du cœur gauche.

Pouls à 100. Tension artérielle 12.

Urines acajou. Rédaction de Gmelin positive.

Cholestérine au moment de l'entrée : 3 gr. 85

III. — Lithiase chronique.

M. C.., 60 ans, chef de chantier, entre à l'hôpital Cochin, salle Chauffard, n° 4, le 13 janvier 1911 pour de l'ictère et des douleurs dans la région hépatique.

Antécédents. — Blennorrhagie. Syphilis probable, non traitée, à 18 ans. Variole en 1870. Rhumatisme articulaire aigu en 1879; plusieurs attaques depuis.

Il y a 5 ans en 1906 première colique hépatique : douleur vive dans l'hypochondre droit, irradiant à l'épigastre ; vomissements alimentaires, puis bilieux ; ictère avec décoloration des matières et surcoloration des urines. La malade doit garder le lit pendant trois mois. Il maigrit.

Depuis lors, nombreuses crises douloureuses, mais moins violentes.

En 1908, colique hépatique franche suivie d'ictère avec décoloration des matières pendant trois semaines,

Six mois plus tard, très forte crise douloureuse accompagnée de fièvre. On diagnostique une cholécystite et on traite le malade par l'immobilisation et la glace.

Le malade souffre dès lors d'une façon permanente et maigrit de 20 kilogrammes environ en dix mois.

Il y a trois semaines, après une période dyspeptique, crise très douloureuse durant 12 heures, suivie d'ictère ; décoloration des matières, urines acajou.

A son entrée, l'ictère a déjà diminué, mais il y a du prurit, du dégoût pour les aliments gras.

Foie dur et gros : 18 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

On ne trouve pas la vésicule; pas de douleur à la pression.

Rate un peu grosse.

Pouls à 76.

Urines foncées, contenant peu de pigments biliaires.

Trois semaines plus tard, il n'a pas eu de nouvelle crise douloureuse; très léger subictère.

Cholestérine à l'entrée :	4 gr. 50
— après 3 semaines :	1 gr. 70

IV. — Ictère par rétention. — Lithiase probable.

M, Ch. D.... 56 ans, maçon, entre à l'hôpital Cochin, salle Chauffard, n° 1, le 1er décembre 1910 pour de l'ictère et des douleurs abdominales.

Antécédents. — Fièvre typhoïde à 28 ans, grave et longue.

1er décembre 1909. — Crise douloureuse à point de départ dans l'hypocondre droit avec irradiations au creux épigastrique. La douleur persiste 15 jours avec quelques exacerbations. Le malade, — pas plus qu'actuellement d'ailleurs, — n'a pas constaté d'ictère.

1er décembre 1910. — Entre à l'hôpital, se plaignant de douleurs analogues à celles de l'année précédente et durant depuis une quinzaine de jours. Ces douleurs surviennent le soir, tous les deux ou trois jours, sans vomissements.

Il y a cinq jours, le malade a remarqué que ses urines étaient foncées.

Il y a quatre jours, décoloration.

Hier, on a fait remarquer au malade qu'il était jaune.

A l'examen. — Hypochondre droit légèrement douloureux.

Foie 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate grosse.

Pouls 72. — Tension artérielle au Pachon 14/9.

Le 10 décembre. — Les selles se recolorent. — Plus de douleurs hépatiques.

Cholestérine au moment de l'entrée : 3 gr. 85

V. — Ictère par rétention. — Lithiase probable.

Mlle F... (Alphonsine), 29 ans, bonne de restaurant, entre le 3 novembre 1910 à l'hôpital Cochin, salle Delpeuch n° 19, parce que depuis deux mois elle souffre dans l'abdomen.

Il y a quatre jours, douleur plus vive dans l'hypochondre droit, irradiant au dos. — En même temps, elle devien jaune et cette coloration s'accentue jusqu'à ce jour.

Actuellement. — Ictère généralisé jaune safran.

A la palpation, foie un peu gros, débordant de deux travers de doigt le rebord costal. On ne sent pas la vésicule, mais on réveille une douleur vive dans l'hypochondre droit, au bord externe du grand droit. — Autre douleur nettement localisée à l'appendice xiphoïdien.

La rate est grosse : matité de 12 centimètres.

Matières absolument décolorées.

Urines acajou, très chargées en pigments biliaires.

Température 36°. — Pouls :78,

Après une période d'accentuation, et une période d'état, l'ictère diminue et la malade sort le 23 novembre.

Le 5 décembre, elle revient. L'ictère a beaucoup diminué. Les matières sont décolorées, les urines sont moins foncées.

Dosages de cholestérine dans le sérum sanguin.

3 novembre	1 gr. 95	(Ictère et fièvre)
10 novembre	2 gr. 80	(Ictère sans fièvre)
20 novembre	3 gr.	
5 décembre	1 gr. 70	après la crise.

VI. — Lithiase chronique.

M. M..., 43 ans, cordonnier, entra à l'hôpital Cochin, salle Chauffard, lit n° 13, le 7 juillet 1911, pour des douleurs abdominales et de l'ictère.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires et personnels.

Première colique hépatique à 36 ans ; trois crises en 15 mois.

Période silencieuse de 1905 à 1911.

En 1911, première crise en avril avec douleur, vomissements, ictère, décolorations des matières, cholurie.

Deuxième crise en juillet pour laquelle il entre à l'hôpital.

Malaise vague pendant 2 jours, puis brusquement, le 4 juillet, dans la nuit, douleur déchirante dans l'hypochondre droit avec irradiations à l'épigastre, à la région lombaire, à l'épaule droite. Vomissements alimentaires, puis

bilieux ; sueurs froides, angoisse. La crise aiguë dure 3 heures.

A la suite de cette crise, ictère jaune d'or, décoloration des matières, urines acajou contenant beaucoup de pigments biliaires.

Lorsqu'on examine le malade à l'hôpital, il a encore un peu de fièvre (T. 38. Pouls 76); il est franchement ictérique, son foie est légèrement douloureux dans son ensemble. On ne trouve pas la vésicule.

Les urines, rares, acajou à reflet verdâtre, donnent une réaction de Gmelin, de Gübler, de Hay, positive.

A la suite du traitement par le sel de Carlsbad, le malade ne cesse de reprendre du poids et sort guéri au bout de trois semaines, ayant gagné 10 kilogrammes.

Cholestérine au moment de l'entrée. .	2 gr. 10
Après sédation complète des phénomènes douloureux, douze jours après le début de la crise.	2 gr. 40

VIII. — Lithiase probable.

M. . ., âgé de 55 ans, placier, ancien syphilitique non traité, éthylique, est subictérique presque permanent depuis deux ans avec poussées d'ictère intense accompagnées de décoloration des matières. Pas de colique hépatique nette.

Gros foie, grosse rate.

Le diagnostic est à faire entre lithiase chronique avec obstruction des voies biliaires et hépatite chronique avec ictère.

Le malade ne veut pas rester à l'hôpital.

Cholestérine au moment de l'entrée. .	2 gr. 25

VII. — Lithiase chronique.

Mme Vve M... âgée de 54 ans, culottière.

Entre à Cochin, salle Delpeuch, n° 2 le 29 mai 1911, pour des vomissements et des douleurs.

Antécédents héréditaires. — Mère ayant eu des coliques hépatiques.

Antécédents personnels. — Cinq grossesses en l'espace de quinze ans.

Les grossesses furent mal supportées : vomissements et asthénie ; la malade a toujours nourri.

A 50 ans suppression des règles.

A 51 ans, pendant six mois, métrorrhagies.

Histoire de la maladie. — Souffre depuis 3 ans de douleurs dans l'hypochondre droit survenant par crises et accompagnées de vomissements biliaires.

Actuellement elle souffre dans la région vésiculaire spontanément mais non à la pression. Pas de douleur à la pression dans la région pancréatico-cholédocienne.

Faciès subictérique.

Matières un peu décolorées.

Urines albumineuses, non choluriques, mais contenant de l'urobiline.

On trouve également de l'urobiline dans les matières et le sérum sanguin.

Cholestérinémie : 2 gr. 90

IX. — Calcul du cholédoque.

Mme R... C... 27 ans, entre à Cochin, salle Delpeuch, lit n° 16, pour un ictère datant de dix jours et des douleurs dans l'hypochondre droit.

Antécédents héréditaires. — Mère morte d'urémie.

Antécédents collatéraux. — Un frère ayant eu des poussés dictère.

Antécédents personnels. — Grossesse à l'âge de 20 ans, enfant mort à 15 jours.

Après l'accouchement : péritonite, phlébite double, reste six mois à l'hôpital. A sa sortie, suralimentation à base d'œufs (au moins quatre par jour) de viande et de lait.

A 23 ans, pleurésie. Nouvelle période de suralimentation.

Deux mois après, coliques hépatiques sans ictère.

La malade « pour se fortifier » prend l'habitude d'absorber trois ou quatre jaunes d'œufs et au moins un litre de lait par jour.

A son entrée, elle dit souffrir de l'estomac depuis 2 mois.

Depuis dix jours, elle vomit, et est devenue jaune.

Il s'agit d'un ictère par rétention avec décoloration des matières et pigments biliaires dans l'urine.

Elle fait dans le service une poussée de température montant à 39°. Son faciès s'altère. On lui trouve une grosse vésicule.

Opérée par M. Pierre Duval, on lui enlève un gros calcul du cholédoque, de $15^{m}/^{m}$ sur $5^{m}/^{m}$, cylindrique, jaunâtre.

A la coupe, structure radiaire.

L'examen bactériologique et l'ensemencement sur différents milieux montrent que calcul et bile sont absolument stériles.

L'examen chimique montre que le calcul est constitué par de la cholestérine pure.

Après drainage prolongé de la vésicule, sans incident, la malade sort guérie au mois d'octobre.

X. — Lithiase chronique.

M. N... âgé de 56 ans, artiste lyrique, entre le 7 novembre 1910, à Cochin, salle Chauffard, n° 7, pour de l'ictère.

Antécédents sans intérêt.

De 42 à 46 ans, période de crises douloureuses dans l'hypochondre droit. Douleur constrictive avec irradiations au creux épigastrique. Ces crises étaient accompagnées de vomissements alimentaires, jamais bilieux.

Pas de décoloration des matières, pas d'altération des urines, pas d'ictère.

De 46 à 56 ans, période de bonne santé.

En août 1910, à 56 ans, léger ictère, décoloration des matières, crises douloureuses, vomissements.

Au bout de 8 jours, les douleurs sont calmées et les selles redevenues normales.

Nouvelle crise douloureuse avec ictère et décoloration des matières, 15 jours après la précédente.

Malgré le traitement (salicylate, benzoate, lavements froids), l'ictère s'accentue.

Actuellement. — Ictère très foncé. Matières décolorées.

Foie et rate augmentés de volume.

Vésicule perceptible et douloureuse.

Urines colorées contenant des pigments ; ni albumine, ni sucre.

Rien au cœur. Pouls à 54.

2 décembre. 1910. — Cholécystectomie avec drainage des voies biliaires.

La vésicule ressemble à un très gros œuf. Elle est épaissie, dilatée, œdématiée avec une assez abondante surcharge de graisse sous-péritonéale.

Elle contient :

2 gros calculs accolés par deux faces planes, arrondis sur les autres.

5 calculs gros comme un grain de mil.

4 tout petits calculs.

3 minuscules.

De la boue biliaire.

Bile et calculs stériles (Brûlé).

A partir du 11 décembre ; le malade déjaunit, urines et matières redeviennent progressivement normales.

Dosage de la cholestérine.

Dans le sang	au moment de l'entrée....	3 gr. 90
—	après l'opération.....	3 gr. 80
—	15 jours après l'opération.	1 gr. 80

Dans le sang	janvier 1911. — Au moment d'une nouvelle poussée d'ictère	2 gr. 40
—	10 avril 1911. — La malade se plaint et a une teinte verdâtre ; son sérum est cholémique.....	3 gr. 20
Dans la bile de la fistule biliaire. Deux dosages		0 gr. 45

XI. — Lithiase biliaire.

Mme G. M... âgée de 48 ans, femme de ménage, entre le 13 novembre 1911 à St-Antoine, salle Moïana, lit n°7, pour une crise de colique hépatique fruste avec ictère par rétention.

Antécédents personnels. — Réglée régulièrement depuis l'âge de 14 ans. Mariée à 17 ans. 15 grossesses.

Elle souffre actuellement depuis 25 jours de douleurs dans la région hépatique avec irradiations à l'épigastre. Elle a eu à plusieurs reprises sur cet état douloureux permanent des accès de douleurs violentes accompagnées de vomissements, de sueurs et de petits frissonnements. La première de ces crises aiguës a coïncidé avec le moment où auraient dû apparaître les dernières règles qui ne sont pas encore manifestées.

L'ictère date d'une quinzaine de jours. C'est un ictère jaune d'or avec décoloration des matières fécales ; urines foncées et prurit.

A l'examen, on détermine une douleur diffuse dans la région hépatique. Pas de point vésiculaire net, mais un point épigastrique et un point pancréatico-cholédocien douloureux.

A l'auscultation, claquement diastolique aortique retentissant.

Artère radiale un peu dure.

Les urines contiennent du pigment biliaire.

Il y a de l'albumine dans les urines, dans les matières fécales et dans le sang.

XII. — Lithiase biliaire latente. Diagnostic posé : ictère catarrhal. Hypercholestérinémie.

Mme P..., 52 ans cuisinière entre à St-Antoine, salle Moïana le 20 mars 1912, pour de l'ictère.

Dans ses antécédents, rien à signaler, sauf l'absence de grossesse.

Depuis deux ans, troubles dyspeptiques, mais pas de douleurs vraies.

Il y a six mois, douleurs nettes après les repas, mal caractérisés. Amaigrissement.

Il y a sept jours, malaise, vomissement muqueux, légèrement acide. Le lendemain apparaît l'ictère qui demeure intense.

A l'examen, ictère franc, jaune d'or, sans prurit, sans bradycardie. Matières couleur de plâtre sale contenant de la stercobiline. Urines foncées.

Réactions de Gmelin et de Hay positives.

Foie normal, non douloureux.

Température oscillant aux environs de 37° 5.

Le diagnostic porté est celui d'ictère catarrhal.

La malade meurt le 21e jour, après le début de son ictère, par suite de torsion d'un kyste de l'ovaire méconnu.

Autopsie. — Kyste de l'ovaire droit tordu.

Péricholécystite et cholécystite avec bile purulente. Une dizaine de calculs de cholestérine pure dont deux enchatonnés dans le cystique et comprimant le canal hépatique.

L'examen de la bile au microscope polarisant montre quelques grains bi-réfringents très rares. La coloration au Sudan III et au Nilblau, montre que les cellules altérées qui nagent dans le pus biliaire ne contiennent pour ainsi dire pas d'éthers de la cholestérine.

Dans les parois de la vésicule qui présente l'aspect de cholécystite aiguë, sous l'épithélium, assez nombreuses masses de cholestérine, présentant l'aspect de calculs intra-muraux.

Dosage de cholestérine dans le sang à l'entrée : 4 gr. 30.

XIII. — Lithiase biliaire. Cholécystectomie. Persistance des douleurs et de l'hypercholestérinémie.

Mme Tr..., 58 ans, fille de père lithiasique-biliaire.

Règles irrégulières. Un enfant.

Première colique hépatique suivie de nombreuses crises douloureuses, il y a 15 ans.

Cholécystectomie, il y a 5 ans, par M. Quénu.

Vésicule rétractée, mais pas de calcul.

Les douleurs se reproduisent pendant un an.

Cholestérinémie : 2 gr. 50.

L'ictère rétrocède et disparaît un mois environ après l'entrée.

Les règles réapparaissent avec un retard de six semaines.

La malade sort le 23 décembre guérie.

Cholestérine au moment de l'entrée	1 gr. 80
— — de la sortie.	2 gr. 10

XIV. — Lithiase fruste probable.

M. X..., 26 ans, vétérinaire.

Aucun antécédent.

Il y a deux ans, première crise de douleurs abdominales avec un peu de fièvre, des vomissements, des douleurs épigastriques avec irradiations dans l'épaule.

Depuis, état de crises récidivantes provoquées surtout par des excès alimentaires, même légers. Ces crises sont toujours très frustes.

A l'examen, on trouve seulement une douleur permanente au niveau de la dixième côte. Le foie est un peu gros ; on pense même à un kyste hydatique.

Guy Laroche, qui vit ce malade, il y a six mois, fait le

diagnostic de cholécystite légère chronique et demande à voir une crise caractérisée.

Cette crise a lieu le 26 décembre. On trouve alors un point douloureux vésiculaire, un point pancréatique. une douleur dans l'épaule.

Le diagnostic de cholécystite se confirme donc, mais il n'y a pas lieu de penser plus à une cholécystite calculeuse qu'à une cholécystite infectieuse simple. En effet, il n'y a pas d'ictère, il n'y a jamais eu de colique hépatique nette.

Examen du sang. — Réaction de Weinberg négative.

Pas d'éosinophilie.

Donc, le kyste hydatique est bien peu probable.

Cholestérine : 4 gr. 30

XV. — Etats à cholestérine multiples.

M. X..., 37 ans, employé de commerce.

Pas d'antécédents morbides. Ethylisme ancien. Tabagisme.

On trouve chez lui coexistence des symptômes suivants :

1° Arc sénile bilatéral.

2° Xanthélasma des paupières, deux petits éléments à l'angle interne de chacun des deux yeux. Ils existent depuis des années et ne se modifient pas depuis longtemps.

3° Eclat diastolique à l'auscultation de l'orifice aortique.

Tension artérielle : 17/9 (au Pachon).

Par ailleurs, bien portant. Wasermann négatif.

Cholestérine dans le sérum sanguin : 2 gr. 80.

La réaction de Liebermann pratiquée avec un élément xanthélasmique est positive. Elle est négative avec un fragment de la peau du bras

XVI. — Cholestérinémie et dépôts multiples.

Mme Q..., 73 ans, entrée le 25 décembre 1911, salle Moïana, n° 18, pour dyspnée *sine materia*, décédée le 28 décembre.

Antécédents. -- Congestion pulmonaire et albuminurie, une grossesse normale.

Actuellement. — Dyspnée très intense. Pouls à 80. Gros œdème des membres inférieurs remontant jusqu'aux grandes lèvres.

Râles de congestion aux deux bases.

Cœur en pleine asystolie. Bruit de galop (?)

Albumine dans les urines.

Arc sénile très prononcé.

Etat préxanthélasmique des paupières.

Cholestérine dans le sang : 2 gr. 60. Urée 0 gr. 33

Malgré une saignée de 200 grammes, meurt trois jours après son entrée.

Autopsie. — Poumons. Congestion aux bases.

Cœur gros.

Valvule mitrale infiltrée de plaques calcaires.

Valvules sigmoïdes très dures.

Aorte athéromateuse dans son ensemble et plaques d'athérome abondantes.

Reins. — Macroscopiquement sains.

Capsules surrénales. Hypertrophiées. Poids 9 et 11 grammes; l'une d'elles est hémorragique au centre.

Pancréas, de volume normal. Artère pancréatique dilatée et athéromateuse.

Corps thyroïde très volumineux.

Foie gros. Dans le vésicule, gros calcul du volume et de la forme d'un œuf de pigeon, formé de cholestérine pure.

A la coupe du centre, structure radiaire nette.

Histologie de la vésicule. — Coupe à congélation après fixation au formol salé. Pas d'altérations inflammatoires. Assez

nombreux corpuscules bi-réfringents dans la zone sous-épithéliale et dans les canaux de Luschka.

Au Nilblau, nombreuses masses rosées dans les cellules épithéliales et surtout dans la couche sous-épithéliale.

XVII. — Cholécystite Eberthienne chez un porteur de bacilles.

M. R..., 33 ans, a une fièvre typhoïde le 10 juillet 1909 sans complications, sans rechute, sans symptômes hépatiques. Elle dure 40 jours.

18 mars 1910. — Première crise douloureuse à type de colique hépatique sans ictère, mais avec urines bilieuses et matières décolorées.

Trois à quatre crises jusqu'en juin.

Cure à Vichy jusqu'au 1er juillet. Santé parfaite jusqu'au 6 septembre. A cette date, forte crise avec fièvre.

Un mois après, autre crise moins forte avec fièvre légère.

En novembre, rien de constatable. Pas de grosse vésicule. Pas de point douloureux.

L'examen bactériologique des fèces isole des colonies d'Eberth et d'autres plus nombreuses de paratyphique B. — L'agglutination est constatée mais la saturation des agglutinines montre qu'elle est spécifique seulement pour l'Eberth.

Le malade refuse l'opération. Mais nouvelle crise.

Opéré par Témoin le 28 novembre.

La vésicule formait avec l'épiploon et le foie une masse enflammée jaunâtre d'aspect purulent. Pas de calcul. Vésicule non décollable.

Cholécystotomie. Guérison complète depuis, sauf persistance d'une minime fistulette biliaire.

Cholestérine dans le sérum	1 gr. 75
— — la bile infectée. . .	0 gr. 15

XVIII. — Angiocholite (crise aiguë). Subictère et fièvre chez un éthylique avec foie légèrement scléreux.

S..., 43 ans, garde-chantier, 30 mai 1910, salle Chauffard lit n° 7.

Pas d'antécédents lithiasiques.

Depuis trois mois, douleurs gastriques, vomissements, amaigrissement de 15 livres.

Depuis 12 jours, ictère, sueur, frissons, selles décolorées et fétides.

Foie abaissé et gros. Rate normale. Urines acajou contenant des pigments biliaires. T. A. = 15/12.

4 mai. — Début de crise urinaire

6 mai. — L'ictère rétrocède

8 mai. — Les matières se recolorent

21 juin. — Sort ayant repris 21 kilogrammes.

Cholestérine, 4 mai. . . . 2 gr. 50
21 juin. . . . 1 gr. 80

XIX. — Ictère angiocholitique.

Mme M..., âgée de 53 ans, entre le 24 février, salle Delpeuch, n° 14, pour un ictère datant de 4 jours.

Il a été précédé par des douleurs dans l'hypochondre droit irradiant à l'épaule droite, des vomissements, des frissons, de la fièvre.

L'ictère est intense, verdâtre, avec décoloration des matières et dans l'urine.

Abdomen ballonné, douloureux. Douleur vive à la pression au point épigastrique et sous le rebord costal.

Fièvre 38° à 39° 5.

Le 1er mars, on trouve des signes de pleurésie à droite.

La ponction exploratrice donne un liquide coloré par la bile.

La malade meurt quelques jours plus tard.

Dosage de la cholestérine dans le sérum en pleine période fébrile . . . . . 1 gr. 95
Dosage de la cholestérine dans le liquide pleural . . . . . 0 gr. 80

XX. — Ictère infectieux prolongé.

M. D.... 46 ans, conducteur d'automobile, entre à Cochin, salle Chauffard, n° 12, le 3 juillet 1911, pour douleurs épigastriques, ictère et prurit.

Troubles gastriques et intestinaux datant de trois mois.

Ictère généralisé avec rétention et prurit intense datant de six semaines. C'est un ictère infectieux avec rétention typique. Matières décolorées, pigments, urobiline dans les urines, dans les fèces et dans le sérum sanguin.

Dans le sérum lactescent, cholestérine : 2 gr. 50.

XXI. — Cancer du cholédoque.

M. R..., âgé de 55 ans, marchand de vins, entré le 25 novembre 1910, salle Chauffard, n° 13, pour un ictère chronique.

Coefficient d'utilisation des graisses ingérées 14 p. 100.

Opéré par M. Quénu qui trouve trois noyaux cancéreux sur le cholédoque et les laisse.

Cholestérine au moment de l'entrée. . . . . 4 gr. 10
— un mois plus tard (ictère accentué). 3 gr. »

XXII. — Cancer de la tête du pancréas. Ictère par rétention.

C..., 51 ans, emballeur, entré le 17 octobre 1911 salle Chauffard, lit n° 11, pour ictère depuis 8 jours et douleurs dans l'hypochondre droit depuis un mois.

Ictère par rétention avec décoloration des matières et surcoloration des urines.

Opération. Cancer de la tête du pancréas comprimant le cholédoque.

Cholestérine au moment de l'entrée : 2 gr. 80

XXIII. — Ictère par rétention. Fièvre à oscillations.

Amaigrissement et cachexie progressifs. Mort.

Autopsie. — Cancer de la fosse pylorique et de la grande courbure de l'estomac.

Cholestérine . . . . . 1 gr. 05

Vu : le Président,
CHAUFFARD

Vu le Doyen,
L. LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Abrami. — *Les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires*. Th. Paris 1900.

Adami. (J. G.) — On Gallstones and more particularly upon their cholesterin constitutients. *West Canada medical journal*, Winnipeg 1909, III, 1.

Angerer. — Calcolosi biliare. *Gazzeta dei Ospedali*, Milano 1904, XXV, 270.

Apert. — *Traité des maladies familiales et congénitales*, Paris 1907.

Arnsperger. — Rapports entre la fièvre typhoïde et la lithiase biliaire. *Soc. médicale d'Heidelberg* 21 juin 1910. *München. Med. Wochenschr.*, 1910, p. 1761.

— Danererfolge und Rezidive nach Gallensteinoperationen, *Münch. Med. Wochenschr*, 1912, LIX, p. 6.

Aschoff. — Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der Cholelithiasis und Cholecystitis. *Verhandlung der Pathologischen Gesellschaft*, 1905.

— Zur Frage der Cholesterinbildung in der Gallenblase *München. Med. Wochenschr*. 1906, n° 38.

— Ein Beitrag zur Myelinfrage. *Verhandlung der Pathologischen Gesellschaft*, 1906.

— Zur Frage der Cholesterinesterverfettung beim Menschen. Dem Hamburger Dermatologen, P. G. Unna *Dermatologische Studien*, B. 21.

— Des formations calculeuses, 1^er^ *Congrès international des Pathologistes*, Turin 1911.

Aschoff. — Welche Bedeutung besitzen die Kombinationssteine für die Auffassung des Gallensteinleidens. *Mediz. Klinik*, 1912, p. 4.

Aschoff et Adami. — On the Myelins, Myelin Bodies and Potential Fluid Crystals of Organisms. *Proceedings of the Royal Society*, B. Vol. 78, 1906.

Aschoff (L.) et Bacmeister (A.). — *Die Cholelithiasis*, Jiena (G. Fischer), 1911.

Audebert. — Rapports de la lithiase biliaire avec la grossesse et l'accouchement. *Revue pratique d'obstétrique et de pédiatrie*. 1910, XXIII, 321.

Bacmeister. — Bakteriologische Untersuchungen bei Cholelithiasis, *Münch. Med. Woch.*, 1907, n° 38.

— Der Ausfall des Cholesterins in der Galle und seine Bedeutung für die Genese der Gallensteine. *Münch. Med. Woch.*, 1908, n° 5, p. 211; n° 6, p. 283, n° 7, p. 339.

— Zur Genese der Gallensteine. *Münch. Med. Woch.*, 1908, n° 17.

— Ueber Aufbau und Entstehung der Gallensteine. *Ziegler's Beitrage zur pathol. Anat. u. allgem Pathol.* 1908, n° 44.

— Die Bedeutung des radiären Cholesterinsteines für die entzündliche Gallenstein-Krankheit. *Münch. Med. Woch.* 1909.

— Untersuchungen über Cholesterinausscheidung in menschlichen Gallen. *Biochem. Zeitschr.* 1910, p 223.

Bader. — Ueber die Rolle des Typhus in der Aetiologie der Gallensteine. *Medizinische Klinik*. Berlin 1907, III, 1417.

Baker. — Gallstones. *Saint-Louis medical review*, 1907, LV, 186.

Baldi. — Recherches expérimentales sur la marche de la sécrétion biliaire. *Archives italiennes de biologie*, 1883, III, 389.

Baldwin. — *New-York's medical Association*, 16 déc. 1907.

Baron. — Beiträge zur Pathologie der Cholelithiasis. *Bruns Beitr.* 1912. Bd. 77, p. 447.

Batchelor. — Gallstone disease with a review of cases. *New Orleans medical and surgical journal* 1907-08, LX, 744.

Bardeleben. — *Erfahrungen über Cholecystektomie und Cholecystenterostomie.* Iena, G. Fischer, 1906.

Bate. — Medical treatment of Gallstones. *Medical News* 15 nov. 1902, p. 9 et 30.

— A resume of Gallstone factors. *Lancet Clinic*, Cincinatti 1908, p. 111.

Beadles. — Gallstones *Journ. of mental Sciences* juill. 1892.

Beck (Carl . — Bildung und Zusammensetzung der Gallensteine, nebst einigen Gesichtspunkten des Röntgenfahrens und deren Behandlung, *Sammlung Klinischer Vorträge.* Leipsig 1907.*Chirurgie* n° 127, p. 671.

Beer. — Intrahepatische Cholelithiasis. *Archiv. f. Klin. Chir.* LXXIV, 1904, p. 1.

— Concerning the causes of Gallstones. *Amer. journ. of the medical sciences.* Philadelphie and N. York. 1905, CXXX, p. 3.

Berthomier. — Coexistence de la lithiase biliaire et de la tuberculose péritonéale chez les jeunes sujets. *Congrès de chirurgie.* Paris, oct. 1910.

Biernacki. — Diagnostic et pathogénie de la lithiase biliaire. *Wien. Klin. Woch.* 1911, n° 17, p. 901.

Binet. — Douleurs intercostales dans la lithiase biliaire *Arch. des maladies de l'appareil digestif.* 1911 n° 3.

Bland-Sutton. — *Gallstones and diseases of the bileduets.* London J. Nisbel and C°, 1910.

Boas. — Beiträge zur Kenntnis der cholelithiasis *Münch. Med. Woch.* 1902, n° 15.

Boidin et Flandin (Ch.) — Pouvoir antihémolytique de sérums humains vis-à-vis de la saponine dans ses rapports avec

le taux de la cholestérinémie. *Soc. Biol.* 1911 p. 402, 1912 n° 1

Bondzynski et Humnicki. — Uber das Schicksal des Cholesterins im tierischen Organism. *Zeitschr. für physiol. Chemie* 1896, XXII, 396.

Bouchard. — *Maladies par ralentissement de la nutrition* 1882, p. 69.

Bouvet. — *Rapports des pancréatites et de la cholélithiase. Etude pathogénique.* Th. Lyon, 1909.

Boysen — *Uber Struktur und Pathogenese der Galleinsteine.* Berlin. Karger 1909.

Brand. — Beitrag zur Kenntniss der menschlichen Galle. *Plügers Archiv.* 1902, p. 491.

Brau-Tapie. — Calculs biliaires. *Journal médical de Bordeaux*, XL, 451.

Brockbank. — *On Gallstones or Cholelithiasis.* London, Churchill. 1896.

Buisson. — Sur des pseudo-calculs biliaires *Journal de Pharmacie et de Chimie*, Paris 1908, XXVIII, p. 540.

Cadéac —*Pathologie vétérinaire.*

Carmichael (Scot). — The effect of introduction of foreign bodies into the gallbladder upon the deposit of calculesforming substances. *Journal of Pathology and Bacteriology*, Edimburg and London 1902-03, LXXVIII, 124.

Cassaet. — De l'action du suc hépatique dans la lithiase biliaire et l'angiocholite. *Gazette hebdomadaire de Bordeaux*, 26 mars 1903, 159.

Caussade. — Une famille d'ictériques : cholémie familiale et ictères hémolytiques. *Bulletins de la Soc. médicale des hôpitaux.* 6 novembre 1908.

Caven. — The etiology, diagnosis and medical treatment of Gallstones. *Canada Lancet*, Toronto 1903-04, XXXVII, 701.

Chadwick. — Lithiase et cirrhose biliaires. *Brit. med. journ.* 1895, p. 1143.

Charcot. — *Leçons sur les maladies du foie.* Paris 1877.

Chase. — Cholelithiasis. *Boston medical and surgical journal* 1910, CL XIII, 639.

Chauffard. — Article Lithiase biliaire in *Traité de Pathologie générale* de Bouchard.

— Article Maladies du foie in *Traité de Médecine* Charcot, Bouchard, Brissaud.

— Valeur clinique de l'infection comme cause de lithiase biliaire. *Revue de Médecine*, 1897, p. 81.

— Des indications thérapeutiques dans la lithiase infectée. *Semaine médicale* 20 janvier 1904, p. 17-19, *Journal des prat.* 23 janvier 1903, p. 53.

— La lithiase du cholédoque. *Sem. méd.* 1906.

— Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. *Semaine médicale*, 16 janvier 1907, p. 25.

— La lithiase biliaire. *Rev. gén. de Clin. et Thér.* 1908, XXII, p. 307.

— Les dépôts locaux de cholestérine et leurs rapports avec la cholestérinémie. *Revue de Médecine*, numéro spécial pour le jubilé du Prof. Lépine, octobre 1911, p. 176.

Chauffard et Castaigne. — Valeur séméiologique de l'épreuve par le bleu de méthylène chez les hépatiques. *Soc. méd. Hôp.*, 30 avril 1897.

— Epreuve du bleu et éliminations urinaires chez les hépatiques. *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 15 mai 1899.

Chauffard et Guy Laroche. — Pathogénie du xanthélasma. *Sem. méd*, 25 mai 1910.

Chauffard, Guy Laroche et Grigaut — Le taux de la cholestérinémie chez les hépatiques. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 7 janv. 1911.

— Evolution de la cholestérinémie chez les typhiques *Comptes rendus de Soc. de Biologie*. 14 janv. 1911.

— Le taux de la cholestérinémie au cours des cardio-

pathies chroniques et des néphrites chroniques. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie.* 21 janv. 1911.

— Evolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique et puerpéral. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie.* 1er avril 1911.

— Le taux de la cholestérine dans le sang du cordon ombilical et dans le liquide amniotique. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie.* 8 avril 1911.

— Le taux de la cholestérine dans le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie.* 27 mai 1911.

— Evolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique et puerpéral. *L'Obstétrique*, mai 1911., V, 481.

— Fonction cholestérinigénique du corps jaune. *L'Obstétrique*, mai 1912.

Chauffard, Ch. Richet fils et Grigaut. — Dosage comparé de la cholestérine dans le sérum et dans les œdèmes. *Comptes rendus de la Soc. de Biol.* 4 mars 1911.

Chauffard et Troisier. — Deux cas d'ictère hémolytique. *Bulletin de la Soc. médicale des hôpitaux*, 30 octobre 1908.

Chiari. — Uber Typhus abdominalis und Paratyphus in ihren Beziehungen zu den Gallenwegen. *Verhältniss der Pathol. Gesellschaft*, 1909.

Chiarolanza. — Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Typhusbacillen zu der Gallenblase und den Gallenwegen. *Zeitschrift für Hygien und Infekt.* LXII, 1,1902.

Chvostek. — Xanthelasma und Ikterus. *Wien. Klin. Woch.* 1910, n° 46.

Clark. — The etiology of cholecystic Gallstones. *Boston med. and surgical journal* 1910, CLXIII, p. 675.

Copeman. — Recherches sur la sécrétion biliaire à propos

d'un cas de fistule biliaire d'origine calculeuse. *Lancet* 1899, Vol. I.

Cushing. — *John Hopkins Hospital Bulletin*, 1899, p. 168.

Cyr. — *Traité des maladies du foie*, 1887.

Daniel-Brunet et Rolland. — Contribution à l'étude de la bile vésiculaire des bovidés, *Soc. Biol.* 1911, p. 298.

Davidson. — Cholelithiasis. *American pract. and news*. Louisville 1907, XLI, p. 362.

Deaver. — Cholelithiasis. *Philadelphie med. journal*, 1902, p. 927.

— Gallstone disease. *American journal of med sciences*, Philadelphia, New-York, 1908, n. s. CXXXVI, 625.

Delbecq. — *Les lésions de la vésicule biliaire dans la lithiase*. Thèse Paris, 1892.

Derié et Guerbet. — Cholélithiase d'origine hydatique. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 11 février 1905, p. 248.

Dezani. — Lecitine e colesterine contenute nello sperma e nelle ovaie del tonuo. *Giornale dell Accademia di Torino*, 1909, 1, 3, p. 54.

Dorée et Gardner. — The excretion of cholesterol. *Proceedings of the Royal Soc.*, B. Vol. LXXX, 1908, p. 227.

Dournay (Jean). — *Xanthélasma et cholémie*. Th. Paris, 1909.

Drummond. — Note of a case in which a gallstone formed round a catgut suture. *Lancet*, 1908, I, p. 1206.

Dufourt. — Les indications que doit remplir le régime alimentaire dans la lithiase biliaire. *Presse médicale*, 1906, p. 170.

Dupré. — *Les infections biliaires*. Th. de Paris, 1891.

Duranton (Jules). — *La cholestérine et ses conditions de précipitation*. Thèse Paris, 1908.

Edmondson. — Cholecystis and Cholelithiasis. *West Virginia med journ.* Wheeling 1908, 9, III, 333.

Ehler. — Lithiase biliaire et glycosurie. *Wiener Klin. Woch.* 1903, 783.

Ehret und Stolz. — Experimentelle Beitrage zur Lehre von der Cholelithiasis. *Mitteilung aus der Grenzgebiete der Med. und Chir*, VI, 1 et 2 VIII.

Ehrhardt. — Beiträge zur pathologischen Anatomie und Klinik des Gallensteinleidens. *Archiv. fur Klin. Chir.* LXXXIII, 4.

Eichler und Latz. — Experimentelle Studien über die Beinflüssung der Gallensekretion durch neuere Cholagoga, Ovogal. *Archiv. fur Verdauungs Krankheiten* 1910. Bd XV, H, 5.

Enriquez et Binet. — Inanition et lithiase biliaire. *Archives des maladies de l'appareil digestif*, 1907, I, 321.

Ewald. — Erkrankung der Gallenblase und Gallengange usw. *Modern Aertzte-Bibliothek*, Heft 9, 1904.

Exner et Heyrovsky. — Zur Pathogenese der Cholelithiasis. *Wiener Klinische Woch.* 1908, 7. *Archiv. fur Klin. Chir.* 1908, LXXXVI, 609.

Fink. — 50 nouveaux cas de lithiase hépatique opérés. *Wien. Klin. Woch.* 1905, 1273.

— Vierhundert Gallenstein kranke des Jarhes, 1906. *Med. Klinik.* Berlin 1908, IV, 410.

— Uber Cholesterin und Myelinentwicklung bei Cholelithiasis. H. Chiaris Festschrift. 1908, p. 223.

Flörcken. — Das Fadenrezidiv. nach Gallensteinoperatio nen. *Deutsche Zeitschrift für Chir.* XCIII, 310, 1908.

Forster. — Uber die Beziehung des Typhus und Paratyphus zu den Gallenwegen. *Verhandlung der Pathолog. Gesellschaft*, 1907.

Fourcroy. — *Système des connaissances chimiques.* Paris 1801, X, 14.

Fournier (Louis). — *Origine microbienne de la lithiase biliaire.* Thèse de Paris, 1896.

Français. — *Etude clinique et thérapeutique de la lithiase du cholédoque.* Thèse de Paris, 1906.

Fränkel et Krause. — Recherches bactériologiques et

expérimentales sur la bile. *Zeitschr. f. Hyg.* 1899, p. 97.

Frerichs. — *Traité des maladies du foie.* Traduction Dumesnil et Pellagot. Paris, 1862.

Friedberger et Frohmer. — *Pathologie et Thérapeutique des animaux domestiques.*

Friedemann. — Contribution au traitement de la cholélithiase et de la cholécystite. *Beiträge zur Klin. Chir.* 1909, LXII, 3, p. 686.

Friedlander. — Cholelithiasis beim Kind. *Soc. med. de Vienne*, 1908.

Fuchs. — Lithiase biliaire et affections du pancréas. *Deutsche medizinische Wochenschr.* 1902, 829.

Funke. — Etiology of cholelithiasis. Bacteriological study of 102 calculi. *Proceedings of Pathol. Soc. Philadelphia* 1908 n. s. XI, 17.

Galeatti. — *Commentarii academiæ Scientiæ* Boun 1748, I, 354.

Gérard. — Solubilité de la cholestérine dans quelques éléments de la bile. *Soc. Biol.* 1905, LVIII, 1. *Echo médical du Nord*, 1905 IX, p. 164. *Journal de pharmacie et chimie*, 1905, XXI, p. 345.

Von Gierke. — Störungen des Stoffwechsels, in Aschoff. *Pathologische Anatomie. Ein Lehrbuch für Studierende und Artzte* 2te Auflage. Iena, Fischer 1911. Bd 1, p. 371 et 385.

Gilbert. — Note pour servir à l'histoire de la théorie microbienne de la lithiase biliaire. *Arch. gén. de Méd.* 1908, p. 257.

Gilbert, Castaigne et Lereboullet. — De l'ictère familial. *Soc. méd. hôp.* 27 mai 1900.

Gilbert et Carnot. — *Les fonctions hépatiques.* Paris, Naud, 1902.

Gilbert et Dominici — De l'angicholite et de la cholécystite Colibacillaire expérimentale. *Soc. Biol.* 1894, p. 40.

— La lithiase biliaire est-elle de nature microbienne? *Soc. Biol.* 1894 p. 485.

Gilbert et Fournier. — Du rôle des microbes dans la génèse des calculs biliaires. *Soc. Biol.* 1896: p. 155.

— Lithiase biliaire expérimentale. *Soc. Biol.* 1897, p. 937.

— Pathogénie de la lithiase. *Presse médicale* 14 et 21 mai 1898.

Gilbert et Girode. — Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires. *Soc. Biol.* 27 déc. 1890.

Gilbert et Herscher. — Sur la teneur du sang normal en bilirubine. *Soc. Biol.* 27 mai 1905, p. 899.

Gilbert et Lereboullet. — Diathèse biliaire et hépatisme. *Soc. méd. hôp.* 16 et 23 novembre 1900.

— La cholémie simple familiale. *Sem. méd.* 1901, 241.

— Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans la cholémie simple familiale. *Soc. Biol.* 3 juin 1905, p. 937.

— Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans la cholémie familiale avec lithiase biliaire. *Soc. de Biol.* 10 juin 1905. p. 971.

Gilbert, Lereboullet et Herscher. — Sur le degré de fréquence de la cholémie chez l'homme. *Soc. Biol.* 22 juin 1901.

— Les trois cholémies familiales. *Soc. méd. hop.* 15 nov. 1907, p. 1203. *Sem. méd.* 1007, p. 563.

Gilbert et Lippmann. — Le microbisme normal des voies biliaires extra-hépatiques. *Soc. Biol.* 1902, p. 718.

— Recherches bactériologiques sur les cholécystites *Soc. Biol.* 1902, p. 989.

— Bactériologie des cholécystites. *Soc. Biol.* 1902 p. 1189.

— Le microbisme biliaire normal. *Soc. Biol.* 1903 p. 157.

— Contribution à l'étude bactériologique des calculs biliaires. Rôle des anaérobies. *Soc. Biol.* 2 nov. 1907, p. 405.

Glaser. — Meine Enfahrungen bei 300 intern behandelten Gallensteinkrankheiten. *Wien. med. Woch.* 1905, 28.

Glikin. — Uber Cholesterine und verwandte Stoffe. *Biochemisch Centrablatt*, 1908, VII, p. 289 et 357.

Goodman. — Uber den Einfluss der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensaüre und Cholesterin durch die Galle. *Beitr. z. chem. Physiol.*, 1907, IX, p. 91.

Grigaut. — Procédé colorimétrique de dosage de la cholestérine dans le sérum. *Biol.* 7 et 14 mai 1910.

— Taux de la cholestérinémie des herbivores et des rongeurs. *Biol.*, 2 juillet 1911, p. 274.

— Méthode de dosage de la cholestérine dans le sérum et dans les tissus.

I. — Procédé pondéral, *Soc. Biol.*, 18 nov. 1911, p. 441.

II. — Procédé colorimétrique. *Soc. Biol.*, 25 nov. 1911, p. 513.

Guibé. — Calcul biliaire dans une vésicule complètement fermée. *Soc. Anatomique*, 1903, LXXIX, 432.

Gumprecht. — Neuere Fortschritte in der Kenntnis der Cholelithiasis, *Deutsch med. Woch.*, 1895, p. 224.

Guterbock. — Gallenstein Konkremente in der Gallenblase *Virchow's Archiv.* 1876, LXVI, 3.

Hanot et Létienne. — Notes sur diverses variétés de lithiase biliaire. *Soc. Biol.* 1895.

Harley. — *Traité des maladies du foie.* Traduction Rodet Paris, 1890.

Harley et Barrett. — An experimental enquiry on the formation of Gallstones. *Journ. physiol.* London 1903, p. 341.

Harrison. — Distribution géographique des calculs biliaires et des désordres qui leur sont dûs. *Brit. med. journ.* 1903, p. 121.

Hartmann. H. — Pathogénie de la lithiase biliaire. *Presse méd.* 1898, p. 3.

Hartmann. O. — Bakteriologische Studien an der Hand von 46 Gallensteinoperationen, nebst einem Beitrag über etio-

logische Frage des lithogenen Katarrhs der Gallenblase. *Deutsch. Zeitschr. f. chir.* Leipzig 1903, LXVIII p. 207-238.

Hauser. — Les lithiases biliaire et urique et leurs rapports avec les fonctions de la cellule hépatique. *Méd. mod.* 1904. XV, p. 73.

Hayem. — Ictère chronique splénomégalique. *Soc. méd. hôp.* 17 janv. 1908.

Hepner. — Uber den Cholesteringehalt der Blutkorperchen. *Pflügers Archiv.* 1898, LXXIII, p. 595.

Herter. — The etiology and chimical pathology of Gallstones. *Med. News.* New-York 1903, p. 529 et 936.

Herz et Landsteiner. — Uber das Verhalten pathologischer Sera für Saponinhämolyse. *Med. Klin. Woch.* 1910, nº 27, p. 1062.

Hicks. — Gallstones. *Canad. Pract. Rev.* Toronto. 1906. XXXI, p. 696.

Hofbauer. — Uber Relationen weiblicher Generations vorgange zur Klink der Cholelithiasis. *Med. Klin.* 1909. V, p. 239.

Hoffmann. — Gallstones; a few of the factors in etiology, diagnosis and medical treatment. *Penn. med. journ.* 1909. XII, p. 919.

Hofmeister. — Uber Gallensteinerkrankung. *Med. corresp. Bl. d. wurttemb. Arzte* 1908, LXXVIII, p. 793.

Hutyra et Marck. — *Traité de pathologie des animaux domestiques*, 1910.

Ikehara. — La diathèse calculeuse biliaire. *Tokio-Iji-Schinoki* 1906, p. 2217, 2273, 2373.

Iscovesco. — Les lipoïdes. *Presse médicale*, 1908.

Italia. — *Il Policlinico.* Sezione Chirurgica, mars 1901, p. 153.

Jankau. — Uber Cholestearin und Kalkausscheidung in der Galle. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd 29, 1900.

Jones. — The etiology, diagnosis and treatment of Gallstones. *Atlanta journ. Rec. Med.* 1907-08, IX, p. 197.

Kawamura. — *Die Cholesterinesterverfettung*. Iena, Fischer 1911.

Kehr. — Ein Rückblick auf 720 Gallensteinlaparotomien, unter besonderer Berücksichtigung von 90 Hepatikusdrainagen. *Munch. med. Woch.* 28 octobre 1902, p. 1802.

— Les résultats éloignés de mes 500 dernières laparotomies pour lithiase biliaire. *Münch. med. Woch.* 5 avril 1904.

— *137 laparotomies pour lithiase biliaire pratiquées du 6 octobre 1902 au 6 octobre 1903 avec remarques sur les cas non opérés*. In 8°, Munich. 1904.

— Résultats chirurgicaux dans la cholélithiase. *Münch. med. Woch.* 1908, n° 40.

— Gallensteine. *Congrès de Bruxelles* 1908, Vol. II p. 341.

Kehr, Liebold, Neuling. — *Trois ans de Chirurgie biliaire*. Munich. Lechmann, 1908.

Klemperer. — Uber diabetische Lipämie. *Deutsch. med. Woch.* 1910. LI, p. 2373.

Klikowitsch u. Lewaschew. — *Zur Frage über den Einfluss alkalischer Mittel auf die Zusammersetzung der Galle*. Leipzig, 1884.

Klinkert. — *Etiologie und Pathogenese der Cholelithiasis* Inaug. Diss. Leyden, 1909.

Klinkert. — Formation expérimentale de calculs biliaires *Berlin. Klin. Woch.* 1911, p. 335.

Kœrte. — *Beiträge zur Chirurgie der Gallenwege und der Leber*. Berlin 1905.

Kramer. — The pathogenesis of Gallstones. *Journ. exper. med.* New-York 1907, IX p. 319.

Kusumoto. — Uber den Einfluss des Toluylendiamins auf die Ausscheidung der Cholesterin in der Galle. *Biochem. Zeitschr.* 1908, XIII, p. 354.

— Uber den Einfluss des Toluylendiamins auf den Cholesteringehalt der Faces. *Biochem. Zeitschr.* 1908, XIV, p. 407.

Kusumoto — Uber den Cholesteringehalt der Hundenfäces beigewöhnlicher Ernährung und nach Fütterung von Cholesterin. *Biochem. Zeitschr.* 1908, XIV, p. 411.

— Uber den Gehalt der Hunden fäces an Cholesterin und Koprosterin. *Biochem. Zeitschr*, 1908, XIV p. 416-418.

Labadie-Lagrave. — *Traité des maladies du foie.* Paris 1892.

Lamb. — Gallstones; analysis of sixtyone cases. *Washington Med. Ann.* 1908-09, VII, p. 429.

Lamy (Marcel). — *Fièvre typhoïde et lithiase biliaire.* Thèse Paris 1908.

Landmann. — The etiology of Gallstones. *Milwaukee med. journ.* 1909, XVII p, 69.

Lejars. — Valeur et indications de l'intervention chirurgicale dans la lithiase biliaire. *Sem. med.* 12 nov. 1902 p. 381.

Létienne. — Recherches bactériologiques sur la bile humaine. *Arch. de méd. exp.* 1891.

— *De la bile à l'état pathologique.* Th. Paris, 1891.

Le Gendre. — La lithiase biliaire chez les vieillards. *Bull. méd.* 1907, XXI, p. 369.

Lichtwitz. — Experimentelle Untersuchungen über die Bildung von Niederschlägen in der Galle. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1907, XCII.

— Pathogenese der Gallensteine. *Munch. med. Woch.* 1908.

Lifschütz. — Studien über den Ursprung u. die Bildung des Cholesterins. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 1908. LV, p. 1.

Londe. — Lithiase biliaire familiale. *Rev. de méd.* 1908 XXVIII, p. 484.

Lorand. — Contribution à la pathogénie des calculs biliaires. *VIII^e Congrès français de méd.* Liège 25 sept. 1905.

Lozano. — Concepto clinico de las colelithiasis y colecistitis *Clin. Mod.* Zaragoza 1909, VIII, p. 417.

Löwy et Glaser. — Les calculs biliaires sont-ils solubles

dans la bile? *Correspond. Bl. f. Schweiz. Artzte.* 1908 p. 377.

Mac Glinn. — The results of Gallstones. *Pennsylvania med. journ.* 1911, p. 516.

Mac Laren. — Les rapports entre la cholécystite, l'ictère et les calculs biliaires. *Ann. of. Surgery* 1900.

Maggia. — *Etiologia della litiasi biliare.* Padova 1904.

Marchand. — Uber eine haüfige Ursache der Gallensteinbildung beim weiblichem Geschlecht. *Deutsch. med. Woch.* 1888, n° 12.

Marchetti. — Sulle teorie per la patogenese dei calcoli biliari e contributo alla loro produzione sperimentale. *Riforma med.* Naples 1909, XXV, p. 589.

Marcus. — Coliques par lithiase biliaire chez le bœuf. *Berl. tierärztl. Woch.* 1902.

Mathieu (Paul). — *La lithiase de la voie biliaire principale.* Thèse Paris 1908.

Mayer (Paul). — Zur Pathogenese und Therapie der Gallensteinkrankheit *Berlin. Klin. Woch.* 17 avril 1911, p. 707.

Mayo. — Causes de l'insuffisance de l'intervention chirurgicale dans certains cas de lithiase biliaire. *Journ. of. Americ. Assoc.* 26 déc. 1903.

Mazzeo. — Contributo pediatrico alla colelitiasi; storia; generalita sui calcoli biliari; patogenesi; clinica *Gazz. internaz. di med.* Napoli 1905, VIII, p. 305.

Meyerstein. — Uber die bakteriologische Bedeutung der Gallensalze. *Centralbl. f. Bakter. Parasitenkunde u. Infeckt. Krankh*, 1907, p. 434.

— Uber den Einfluss des Cholesterins auf die Seifenhämolyse. *Arch. f. experim. Path. u. Pharmak*, 1909, LX., p. 385.

Menétrier et Brodin. — Colique hépathique avec septicémie coli-bacillaire. *Soc. méd. des hôp.*, XXVII, p. 4.

Mignot. — *Recherches sur les cholécystites.* Thèse de Paris, 1896.

Mignot. — L'origine microbienne des calculs biliaires. *Arch. gén. méd.*, 1898, p. 129.

Von Mieczkowski. — Zur Bakteriologie des Gallenblasenhaltes unter normalen Bedingungen und bei der cholelithiasis. *Mitteil. aus der Grenzgeb. en Med. u. Chir.*, 1900, VI, p. 307.

Minkowski. — Ictère chronique héréditaire avec splénomégalie. *XVIII^e Congès allemand de médecine interne.* Wiesbaden, 1900.

Mintz. — Sur les récidives des calculs biliaires après opération. *Arch. f. Verdanungs Krankh.*, 1900. XVI, H 1.

Miyake. — Zur experimentellen Erzeugung der Gallensteine mit besonderer Berücksichtigung des bakteriellen Verhaltens der Gallenwege. *Mitteil. aus der Grenzgeb. des Med. u. Chir.* 1900, VI, p. 479.

Mocquot (Pierre). — *L'état de la vésicule dans les obstructions des voies biliaires.* Th. Paris 1909.

Moore. — Cholesterin : some account of its chemical, physical and biological relations. *Med. chron.* Manchester 1907-1908, XLVII, p. 204.

Naunyn. — *Congrès de Wiesbaden*, 1891.

— *Klinik der Cholelithiasis*, Leipzig, 1892.

— Referat über Cholelithiasis. *Münch. med. W och.* 1898.

— Schlusswort zur diskussion über die Gallensteinfrage *Mitteil. a. d. Grenzgeb. Med. u. Chir.* 1899. IV, p. 4.

— Zur Naturgeschichte der Gallensteine und zur Cholelithiasis. *Mitteil, a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* 1905, XIV, p. 537.

Naxera. — Die Pathogenese der Gallensteine vom Klinischen Standpunkte. *Wien. Klin. Rundschau* 1904, XVIII, p. 681 et703.

Nehrkorn. — Sur un gros calcul biliaire. *Deutsch Zeitschr. f. Chir.* 1908. p. 317.

Neil Macphatter. — Williamsburg med. soc. *Med. Record* 1908, p. 819.

Œttinger. — Un cas d'ictère hémolytique acquis suivi d'autopsie. *Soc. méd. des hôp.* 1908.

Œttinger (A). — *Bakteriengehalt der Gallenblase bei cholelithiasis und Cholecystitis.* Berlin, Günther 1910.

Pel (K.). — *Die Krankheiten der Leber, der Gallenwege und der pfortader.* Haarlem 1909.

Petry. — Mikroskopische Untersuchungen der Galle zu diagnostischen. Zwecken *Wien. Klin. Woch.* 1911, p. 927 et 1061.

Porges and Neubauer. — Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Lecithin u. Cholesterin. *Biochem. Zeitschr.* 1907, VII, p. 152.

Pottet. — *Contribution à l'étude du corps jaune pendant la grossesse.* Thèse, Paris 1910.

Posner. — Studien über Gallensteinbildung. *Zeitschr. f. Klin. Med.* 1885, IX.

Pribam. — Beitrag zur Kenntnis des Schicksals des Cholesterins und der Cholesterinester im tierischen Organismus. *W. Biochem. Zeitschr.* 1906, I, p. 413.

Quincke et Hoppe-Seyler. — Les maladies du foie. *Specielle Pathol. u. Therapie von Nothnagel.* Band XVIII, I.

Rambert. — *Relations de la lithiase biliaire avec la grossesse, l'accouchement et les suites de couches.* Th. Paris, 1899.

Ransom. — Saponin und sein Gegengift. *Deutsch. med. Woch.* 1901, n° 27, p. 194.

Richter. — Soap concretions in cholelithiasis. *Journ. amer. med. Assoc.*, Chicago 1908, LI, p. 674.

Riedel. — Uber gallensteine. *Berl. Klin. Woch.* 1901, I et II.

— Zur Debatte über die Gallensteinsfrage. *Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* 1899, IV, p. 4.

— *Die Pathogenese, Diagnose u. Behandlung des Gallensteinleidens.* Iena, Fischer, 1903.

Riedel. — Der Gallenstein in keimfreier Gallenblase. *Münch. med. Woch.* 1912, 59, p. 8.

Rogers. — On the supposed rarety of gallstones in the tropics. *Indian med. gaz.* Calcutta 1908, XLIII, p. 535 et 672.

Rolleston. — *Diseases of the. liver, Gallbladder and bile-ducts.* Londres, 1905.

Ruth Ploger. — La lithiase biliaire et ses rapports avec la grossesse et les couches. *Beiträge z. Klin. Chir.* 1910, p. 275.

Schade. — Beitrage zur Konkrementbildung. Allgemeine Gesetzmassigkeiten betreffs der Steinbildenden Prozesse im Korper. *Münch. med, Woch.* 1909 p. 3 et 127, 1911, p. 724.

Schilling. — *Die Gallensteinkrankheit, ihre Ursachen, Pathologie, Diagnose und Therapie.* — Leipzig 1904. Hartung u. Sohn.

Schultze. — Ueber die Erkennung und Behandlung des Gallensteinleidens. *Mediz. Klin. Woch. f. Prakt. Arzte* 1911, p. 1527.

Schurmayer. — Klinische Betrachtungen auf dem Gebiete der Cholelithiasis. *Allgem Centralzeitung.* 1911, n° 1-9.

Soemmering. — *De concrementis biliariis corporis humani.* Francfort, 1795.

Sommermeyer. — Coliques mortelles par lithiase biliaire chez un cheval. *Berl. tierräzti Woch.*

Still. — Gallstones. *Pathol. Soc. London*, 1899.

Stolz. — Ueber das Wachstum der Gallensteine. *Centralbl. f. chir.* 1902, XLVIII.

Tabourin (G.). — *Coliques hépatiques chez les femmes en état de puerpéralité.* Th. Paris, 1900.

Thénard. — Deux mémoires sur la bile. *Mém. de phys. et chim. d'Arcueil*, I, p. 23.

Thiroloix. — Les étapes lymphatiques de la cholécystite calculeuse, *Journ. de méd. int.* 1907, IX, 17. *Rev. intern. méd et chir.* 1907, XVIII, 21.

Thomas. — *Uber Abhangigkeit der Absonderung und Zusammensetzung der Galle von der Nahrung*. Strasbourg 1890.

Thomayer. — La nature de la Cholélithiase. *Lik. roz lehdy*. Prag. 1907, XV, p. 161.

Thudichum. — Uber den chemischen Prozess der Gallensteinkrankheit bei Menschen und Tieren. *Virchows Archiv*. 1899, CLVI, p. 15.

Titoff. — Étiologie et pathogénie des calculs biliaires. *Prakt. Vrach*. S. Petersb., 1902, p. 1067 1904, p. 1118.

Tornqvist. — Pathologie et thérapie de la lithiase biliaire. *Nord. med. Arkiv*., Afd. 1, p. 2, n° 7, 1903.

Troisier (Jean). — *Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline*. Th. Paris, 1910.

Trolldenier. — Lithiase biliaire chez un cheval. *Monatsh. f. prakt. Tierheilk*., XV.

Versé. — Uber die Cholestearinesterverfettung, *Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol*. 1912, III.

Vincent. — Infection dysentérique expérimentale des voies biliaires. *Soc. Biol*., 18 juillet 1908.

Walter. — *Observationes anat*., Berlin, 1775.

Waterhouse. — An address on Gallstones. *Lancet* 1909, I, p. 1301.

Wernel. — Beitrag zur Kasuistik der Choletithiasis Allgem. *Wein. med. Zeit*, 1905, I, p. 519.

Wertheimer. — Action de l'adrénaline, de la nicotine, de la strychnine sur les sécrétions pancréatiques et biliaires. *Echo méd. du Nord*, VIII, 19 février 1911.

Widal. — Ictère acholurique congénital. *Soc. méd. Hop*. 21 nov. 1902.

Wiesel. — Pathologie und Klinik der Gallenstein Krankheit. *Weiner. med. Wochenschr*. 1912, T. I. p. 190.

Windsor. — The bacteriology of human bile. *Quaterly journ. of med*. Oxford 1911, vol. IV.

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

INTRODUCTION 11

CHAPITRE PREMIER. — Exposé des principales théories pathogéniques sur la lithiase biliaire 13

CHAPITRE II. — Étiologie 27

CHAPITRE III. — Clinique 38

CHAPITRE IV. — Pathologie comparée 47

CHAPITRE V. — Anatomie pathologique 58
I. — Calculs biliaires 58
II. — Les vésicules et les voies biliaires lithiasiques. 71
Histologie normale de la vésicule biliaire. 71
Les altérations de la vésicule dans la lithiase. . . . 78
III. — La bile dans la lithiase 84

CHAPITRE VI. — Déterminisme physico-chimique 89

CHAPITRE VII. — Bactériologie 102

CHAPITRE VIII. — Expérimentation 111
I. — Expériences *in vitro*. 111
II. — Expériences *in vivo* 138

CHAPITRE IX. — Des rapports de la cholémie et de la cholestérinémie avec la lithiase biliaire. 150
I. — La chaux. 151
II. — Les pigments biliaires 151
III. — La cholestérine. 156

1. La cholestérinémie et les dépôts locaux de cholestérine 157
2. Le passage de la cholestérine du sang à la bile. 179

Conclusions. 189

Observations. 193

Bibliographie. 211

Coulommiers. — Imprimerie Dessaint et Cie.